

OSMAR GUZATTI FILHO

**PREVALÊNCIA DE METAPLASIA INTESTINAL NA
JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO DE
ENDOSCOPIA DO PLANALTO**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Mestre.**

Florianópolis

2006

OSMAR GUZATTI FILHO

**PREVALÊNCIA DE METAPLASIA INTESTINAL NA
JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO DE
ENDOSCOPIA DO PLANALTO**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Mestre.**

Coordenadora do Curso: Prof. Dra. Márcia Margaret Menezes Pizzichini

Orientador: Prof. Dr. Armando José d'Acampora

Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Justo da Silva

Florianópolis

2006

Guzatti, Osmar Filho

Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica no Instituto de Endoscopia do Planalto / Osmar Guzatti Filho. – Florianópolis, p. 2006.

58p.

Orientador: Armando José d'Acampora.

Co-Orientador: Carlos Alberto Justo da Silva.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina –
Curso de Pós- Graduação em Ciências Médicas.

1. Metaplasia intestinal 2. Estudo de prevalência 3. Cromoendoscopia
4. Azul de metileno. I. Título.

Aos meus Queridos Pais, Osmar e Geny,
minha gratidão por esta caminhada com
autonomia e cuidado as pessoas. Estímulo
incansável e eterno na minha educação.

AGRADECIMENTO ESPECIAL AO PROFESSOR WALDOMIRO DANTAS

Ao Professor Amigo, Competente e Humano dedico minhas ações e palavras do cotidiano.

Sua caminhada no cenário nacional e mundial da gastroenterologia foi de brilhante destaque. Sua contribuição à minha formação médica são marcas de seu empenho permanente as suas causas de Bom Educador e Pesquisador. Admirável cuidador de sua família, dos amigos, de pessoas e da ciência.

Sua paz e energia serão mantidos por aqueles que lutam e acreditam no potencial imensurável dos homens.

A Dádiva Divina foi ser um grande MÉDICO.

Ao Mestre, Minha Gratidão!

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Armando José d'Acampora, orientador desta dissertação, por sua cooperação ao meu desenvolvimento pessoal e profissional, iniciada na minha graduação em medicina na UFSC.

Meu guru e incentivador para estudo das ciências e em especial da filosofia, que formam hoje. Meu alicerce de educador e cuidador. Seu acolhimento foi fundamental para finalização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Alberto Justo da Silva, por suas palavras e atos de incentivo, fé, confiança depositados em mim. Oportunidade de crescimento nacional no cenário da educação médica onde me orgulho de trilhar ao seu lado nos eventos da Associação Brasileira de Ensino Médico e Rede Unida.

A minha querida e amável esposa Hedy Rejane Ramos Guzatti pelo apoio emocional e de luta em todos os momentos que trilhamos juntos.

Aos meus queridos filhos Lucas Ramos Guzatti, Emilia Ramos Guzatti, Patrícia Ramos Guzatti e Isabella Ramos Guzatti pela paz e energia que me transmitem em minhas vitórias e derrotas inerentes à vida de luta e confiança de um mundo melhor.

Aos colegas Dr. Manoel Tiago Vidal Ramos Júnior e Dr. Edson Roberto Malinverni minha eterna alegria por seus ensinamentos de ética e humanismo durante nossa convivência.

Ao Dr. Gilberto Antonio Scopel, amigo fiel e guerreiro, minha gratidão pelo seu apoio.

Aos colegas e amigos do Instituto de Endoscopia do Planalto Aldori Idalino de Oliveira; Fabiana Aparecida da Silva Pereira; Juliana Garcia; Leisiane Araújo dos Santos; Scheila Branco pelos sorrisos de cooperação. Ao Dr. Alessandro Schwinden, um exemplo jovem de profissional.

Ao Dr. Carlos Ricardo Herbst e Dr. Elio Gilberto Pfuetzenreiter e funcionários do Instituto de Patologia Dr. Célio Ramos por sua dedicação carinhosa ao estudo histológico tão minucioso e responsável.

A todos os docentes do Mestrado em Ciências Médicas minha gratidão e honra de ser aprendiz.

Ao Sr. Ivo Dedicacio Soares por sua dedicação e cuidado com os mestrandos.

Aos seres humanos que com sua sensibilidade e contribuição para o avanço da ciência, acreditaram em nosso mestrado e em minha pessoa participando como sujeitos ativos deste processo. Nosso eterno muito obrigado.

“A vontade, mais que a inteligência, destinam-se nossos conselhos; porque temos a convicção de que aquela, como afirma Payot, é tão educável quanto esta, e cremos ademais que toda obra grande, na Arte como na Ciência, é o resultado de uma grande paixão posta a serviço de uma grande idéia”.

(Ramón y Cajal)

SUMÁRIO

RESUMO	8
SUMMARY.....	9
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVO.....	30
3 MÉTODOS.....	31
3.1 Amostra.....	31
3.2 Procedimentos.....	32
3.3 Cálculo do Tamanho da Amostra.....	36
3.4 Processamento e Análise dos Dados.....	36
4 RESULTADOS.....	37
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÕES.....	49
7 REFERÊNCIAS.....	50
8 NORMAS ADOTADAS.....	57
ANEXOS	58

RESUMO

Os estudos de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica são recentes na literatura mundial e em nosso meio. O primeiro foi realizado por Specheler et al (1994).

Os avanços nas tecnologias diagnósticas permitiram melhor acurácia diagnóstica. As metodologias endoscópicas, pinças, biópsias, técnicas imunohistoquímicas, marcadores teciduais, expressão gênica, microscopia acústica sedimentaram estes avanços.

Observou-se incidência crescente de adenocarcinoma de esôfago nos Estados Unidos e Europa, sendo responsáveis por 50% dos casos de tumores de esôfago, o mesmo não sendo observado no mundo oriental. No Brasil estima-se para 2006 uma taxa bruta de incidência por 100.000 homens em torno de 16,3 casos de câncer gástrico e de 8,64 de câncer de esôfago, e nas mulheres de 8,65 e 2,74 respectivamente.

Considerando que os casos de adenocarcinoma de esôfago têm origem da metaplasia intestinal especializada do esôfago distal, junção esofagogástrica e região cárdica devemos determinar o perfil populacional para efetivas ações nas políticas públicas de saúde para diagnóstico precoce, já que a grande maioria destes tumores são diagnosticados em fases avançadas dificultando e onerando seu tratamento.

Em estudo transversal, avaliou-se, através de endoscopia digestiva alta de rotina, 200 pacientes com sintomas digestivos. Foram utilizadas técnicas de cromoendoscopia com azul o corante azul de metileno, pinça macro-biópsias e duas colorações histológicas, a saber, Hematoxilina-Eosina e Alcian Blue.

A prevalência de metaplasia intestinal especializada na junção esofagogástrica foi 15,3 % (95% IC = 10,8% - 21,3%), para Hematoxilina-Eosina e de 31,5% (95% IC = 25,1% - 38,4%) para Alcian Blue.

DESCRIPTORIOS: Metaplasia Intestinal, Estudo de Prevalência, Cromoendoscopia, Azul de Metileno, Junção Esofagogástrica.

SUMMARY

The prevalence studies concerning the intestinal metaplasia in the esophagogastric's junction are recent in the world's literature and in the Brazil. The first one was realized by Specheler et al (1994).

The advances in diagnosis technology have allowed a higher diagnosis accuracy. Endoscopic methodologies, biopsy forceps, immunohistochemistry techniques, markers tissues, gene expression, acoustic microscopic, have consolidated these advances.

We also observe a increasing occurrence of esophago adenocarcinoma has been observed in the United States and Europe, being responsible for 50% of esophago cases of tumor, the same is not observed in the East. In Brazil until 2006, a rate of 1000,00 men, including around 16,3 cases of gastric cancer and 8,64 of esophago cancer, and in women 8,65 and 2,74 respectively.

Considering that the cases of esophago adenocarcinoma have their origin from the distal esophago intestinal metaplasia specialized, esophagogastric junction and cardiac area should determine the population's profile for effective actions in public health politics for an early diagnosis, since the majority of these tumors are discovered at advanced stages difficulting and making its treatment more expensive.

Throught the transverse study of 200 patients with digestive symptoms have been evaluated by a routinely digestive endoscopy. Chromoendoscopy was used with methylene blue, macrobiopsy forceps, histological cuts at level four and two histological colorations: "Hematoxilyn-Eosine" and Alcian Blue.

The prevalence of intestinal metaplasia specialized in the esophagogastric junction was 15,3% (95% CI = 10,8% - 21,3%), to Hematoxilyn-Eosine and 31,5% (95% CI = 25,1% - 38,4%) to Alcian Blue.

KEY WORDS: Intestinal Metaplasia, Prevalence Study, Chromoscopy, Methylene Blue, Esophagogastric Juntion.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fotografia endoscópica da junção esofagogástrica, onde observamos a linha Z, lisa e regular. À esquerda com região cárdica contraída e à direita relaxada.
Fotos de pacientes diferentes

14

FIGURA 2 – Fotografia endoscópica da junção esofagogástrica. À esquerda, linha Z irregular com pequena lingüeta de invaginação mucosa colunar em porção anterior. À direita, linha Z com lingüeta irregular e pequena erosão

15

FIGURA 3 – Fotografia endoscópica da junção esofagogástrica, com presença de erosões e edema mucoso intenso, dificultando a identificação da linha Z

FIGURA 4 – À esquerda, pinça fórceps Olympus® FB-55K-1 com visão lateral (superior) e pinça fórceps standard com visão lateral (inferior). À direita, visão inferior da pinça Olympus® FB-55K-1, com presença de espícula central e garras serrilhadas (esquerda) e visão inferior de pinça Olympus standard com garras lisas e sem espícula central (direita)

34

FIGURA 5 –Foto endoscópica do procedimento de biópsia, com a pinça FB-55K-1, aberta, dirigindo-se para a mucosa do esôfago (esquerda) e fechamento da pinça com retração da mucosa a ser biopsiada

34

FIGURA 6 – À esquerda, fotografia da transição esofagogástrica antes da coloração com azul de metileno. À direita, coloração do esôfago distal após borrifamento único com azul de metileno, na intenção de corar as áreas de metaplasia. Antes da documentação fotográfica a região foi lavado com água destilada

35

FIGURA 7 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Hematoxilina-Eosina e presença de células caliciformes

38

FIGURA 8 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Hematoxilina-Eosina e ausência de células caliciformes

38

FIGURA 9 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Alcian Blue e presença de células caliciformes

39

FIGURA 10 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Alcian Blue e ausência de células caliciformes

40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica por sexo
37

TABELA 2 – Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante histológico Hematoxilina-Eosina (Fig. 7 e Fig. 8)
37

TABELA 3 – Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante histológico Alcian Blue (Fig. 9 e Fig. 10)
39

TABELA 4 – Distribuição dos casos positivos de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para Hematoxilina-Eosina entre os sexos
40

TABELA 5 – Distribuição dos casos positivos de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para o corante Alcian Blue entre os sexos
40

TABELA 6 – Comparação entre a média de idade e positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para o corante Hematoxilina-Eosina*
41

TABELA 7 – Comparação entre a média de idade e positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante Alcian Blue
41

TABELA 8 – Análise relativa de grupos específicos de idade para prevalência de positividade de metaplasia intestinal com o corante Hematoxilina-Eosina
41

TABELA 9 – Análise relativa de grupos específicos de idade para positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para Alcian Blue

TABELA 10 – Comparação de positividade de metaplasia intestinal na junção

TABELA 11 – Valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do corante Alcian Blue (Medida de associação com intervalo de confiança de 95%)

1 INTRODUÇÃO

O esôfago é um órgão de localização predominante intra-torácica, com 18 a 26 cm de comprimento, forma cilíndrica e muscular. Transporta o alimento da cavidade oral para o estômago. Possui quatro camadas: mucosa, sub-mucosa, muscular própria e adventícia, sendo ausente a serosa. Suas camadas são bem estudadas com a ultra-sonografia endoscópica. Sua musculatura superior é composta por 5% a 33% de músculo esquelético e sua porção distal por 33% de músculo liso. Possui um esfíncter superior e inferior com função primordial no controle fisiológico. É innervado pelos plexos simpáticos e parassimpático. Possui corpos celulares dos neurônios motores do nervo vago. Sua mucosa na endoscopia aparece rosa e lisa. A junção esofagogastrica pode ser reconhecida pela presença de uma linha irregular branca ou linha Z, também conhecida como *ora serrata*, demarcada pela interface entre a mucosa esofágica e mucosa gástrica avermelhada (Fig. 1).

Seu revestimento mucoso é de epitélio escamoso estratificado e não queratinizado.

As multicamadas funcionais do epitélio consistem em estrato córneo, estrato espinhoso e estrato germinativo. O estrato córneo atua na permeabilidade entre o lúmen e os vasos sanguíneos contendo células ricas em glicogênio conectadas lateralmente com *tight junction* e material intercelular preenchido com matriz densa glicoconjugada.

A camada do estrato espinhoso é formada por células metabolicamente ativas e espículas contendo numerosos desmossomos que se conectam através dos tecidos. Esta rede de desmossomos que mantém a integridade do tecido. O estrato germinativo contém células cuboidais que ocupam mais de 10% a 15% do epitélio e são capazes de reprodução. Conseqüentemente, a hiperplasia de células basais, definida como conteúdo de células basais ocupando mais de 15% do epitélio é muito comum em doença do refluxo gastroesofágico. O epitélio contém também outras células em pequeno número incluindo células endócrinas argirofílicas, melanócitos, linfócitos, macrófagos (células de *Langherans*) e eosinófilos. Os neutrófilos estão ausentes em epitélios saudáveis¹.

A lâmina própria é composta de tecido conjuntivo frouxo que contém as glândulas cardíacas esofágicas produtoras de muco em algumas regiões do esôfago.

Sob o epitélio da lâmina própria existe uma rede de tecido conjuntivo que contém vasos sanguíneos e linfócitos, macrófagos e células sanguíneas. A lâmina própria em

determinados intervalos protrue formando papilas dermais. Normalmente, esta protrusão é menos de 50%, quando maior se mostra como um bom marcador de doença de refluxo gastroesofágico. As alterações da junção esofagogástrica, são identificadas na maioria das vezes por endoscopia (Fig. 2 e Fig. 3).

A *muscularis* da mucosa é composta de fina camada de músculo liso com disposição longitudinal, separando a lâmina própria da sub mucosa. Sua função ainda não está clara.

A sub-mucosa é composta por uma rede de tecido conjuntivo, composta com vasos sangüíneos, canais linfáticos e plexo de *Meissner* do sistema parasimpático pós-ganglionar e glândulas esofagianas que produzem secreção mucosa.

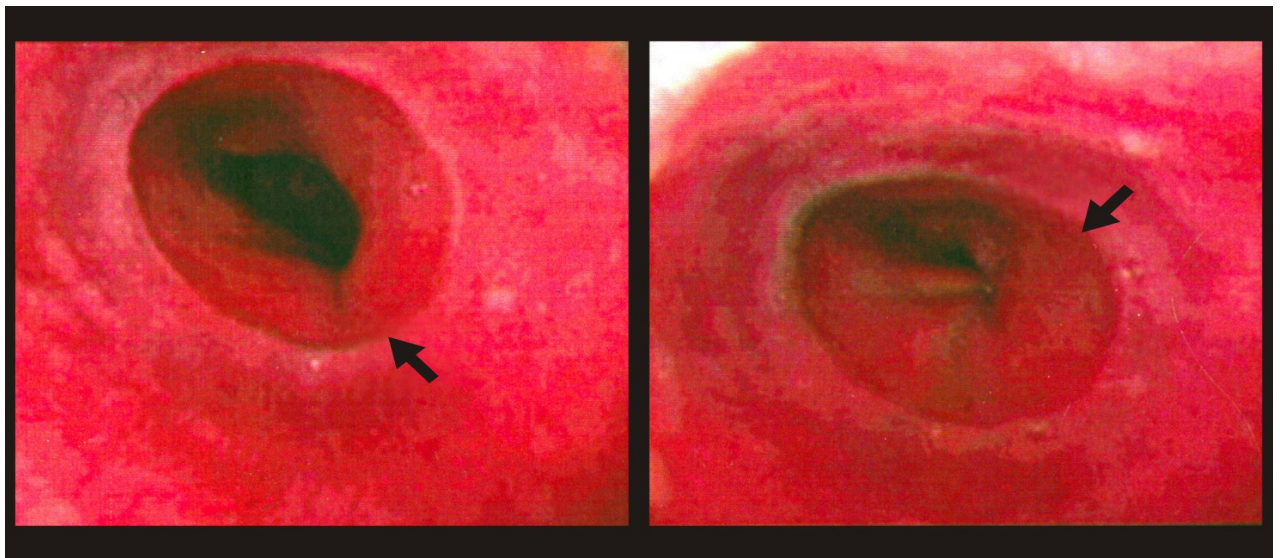


Figura 1 – Fotografia via endoscópica da junção esofagogástrica, onde observamos a linha Z(seta), lisa e regular. Fotografia esquerda, com região cárdica contraída e a direita relaxada. As fotos são de pacientes diferentes.

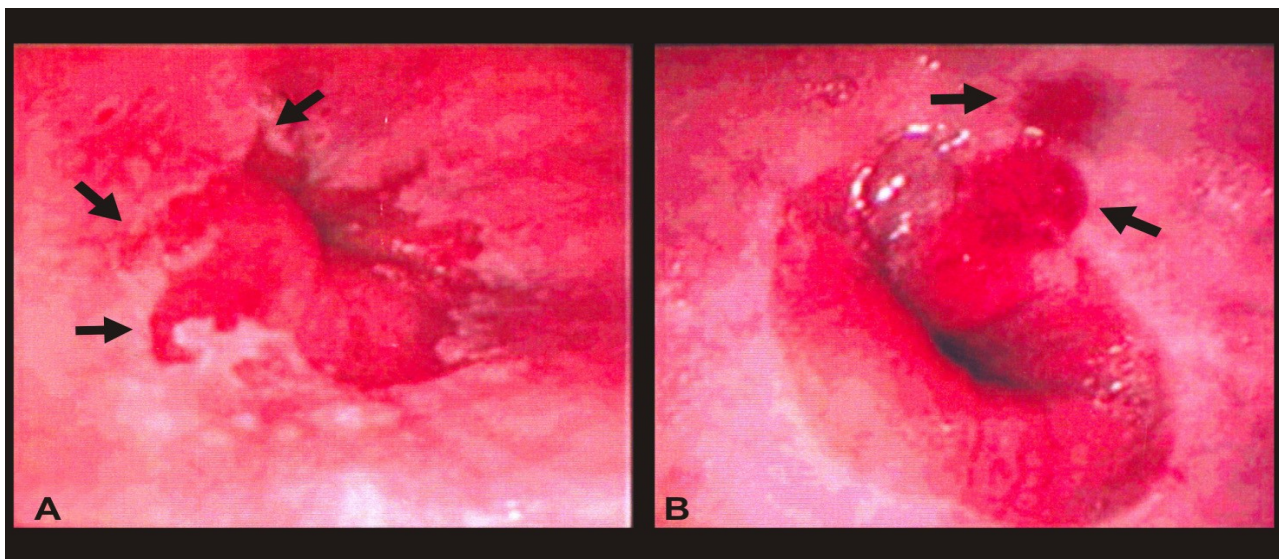


Figura 2 – Fotografia via endoscópica da junção esofagogástrica. Foto A: linha Z irregular com pequena lingüeta. Foto B: linha Z com lingüeta irregular. As setas localizam as lingüetas.

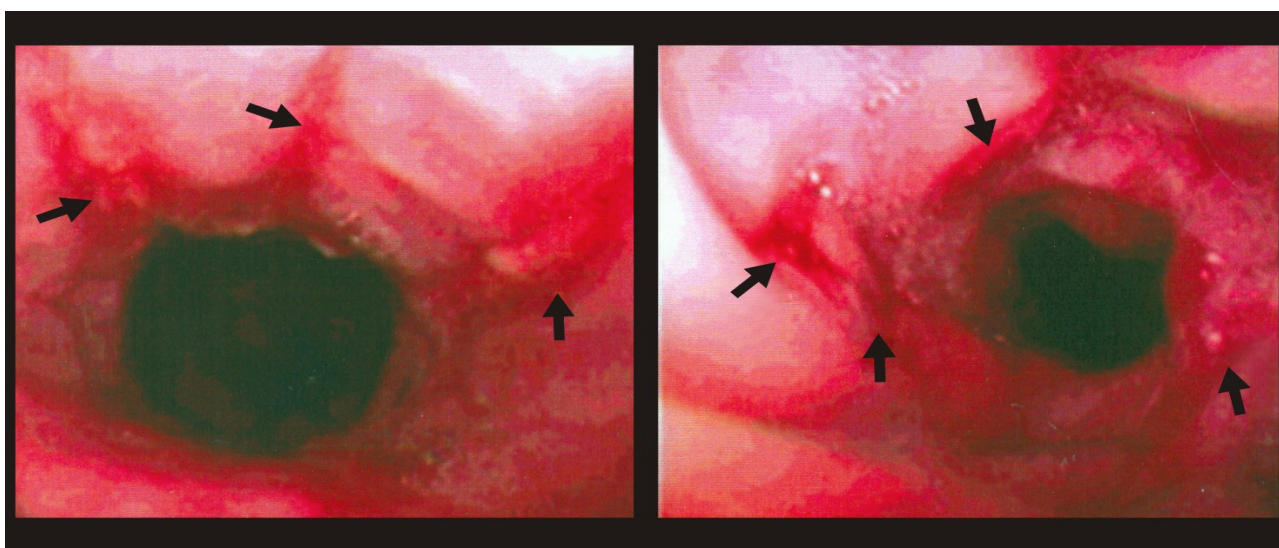


Figura 3 – Fotografia endoscópica da junção esofagogástrica, com presença de erosões e edema mucoso intenso, dificultando a identificação da linha Z. As setas identificam as erosões mucosas.

Na transição, a mucosa gástrica fundica exhibe criptas gástricas, que são revestidas por epitélio cilíndrico simples composto por células superficiais de revestimento, que

produzem muco. As glândulas fundicas são compostas por vários tipos de células, apenas as células parietais e células principais são mais fáceis de identificação².

Walnner³ utilizou a classificação da linha Z em graus:

- A. Grau 0, representa a linha Z nítida e circular, podendo ser com ondulações, devido pregas mucosas, mas com ausências de lingüetas ou pequenas ilhas de epitélio colunar.
- B. Grau I, a linha é irregular e existe pequenas lingüetas como protrusões do epitélio e pequenas ilhas de epitélio glandular.
- C. Grau II, existe lingüetas com menos de 3 cm de extensão e ilhotas de epitélio colunar invadindo o epitélio escamoso.
- D. Grau III, com presença de lingüetas com mais de 3 cm de extensão de invasão de epitélio colunar no esôfago distal, ocorrendo áreas de indefinições da *linha Z*.

Após o autor validou inter-endoscopistas e intra endoscopistas, a observação endoscópica do aspecto da linha Z, demonstrando ser um teste fácil e factível de ser utilizado.

Wallner⁴, co-relacionou a aparência da linha Z com a prevalência de metaplasia intestinal em pacientes com refluxo gastroesofágico e encontrou significativa estatística ($p=0,0001$). Demonstrou, na aparência de linha Z, grau zero uma prevalência de 5,4% de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica. Na linha Z de aparência de grau I, II e III demonstrou uma prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica de 15%, 58,3% e 66,7% respectivamente. O autor propõe que seu estudo deveria justificar uma nova classificação.

Wallner⁵ avaliou pacientes sem sintomas ou sinais endoscópicos de refluxo gastroesofágico evidenciou uma linha Z normal (grau zero) em 51 % dos pacientes. Este grupo tinha uma baixa prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* e atrofia de cárdia em comparação com o grau um de aparência de linha Z. Os pacientes sem refluxo gastroesofágico têm menos alterações endoscópicas da linha Z, quando comparado aos que

apresentam doença de refluxo gástrico-esofágico. A metaplasia intestinal na linha Z foi prevalente em 17% dos pacientes e foi encontrada associação com a úlcera péptica e cardite.

A avaliação da junção esofagogástrica é controversa, para sua definição do que é anatomicamente normal e o que é anormal. O termo cárdia é confuso, porque se utiliza para definir a porção distal do esôfago e a porção mais proximal do estômago. O termo cárdia é uma definição puramente anatômica. O termo é uma definição puramente anatômica. Já o termo mucosa cárdica é histologicamente definido e usado para região que contém células produtoras de muco e ausência de células parietais e células caliciformes. Esta área é também chamada de mucosa juncional¹.

Jonh Hayward^{6,7,8}, um cirurgião australiano, em estudo clássico em 1961, definiu a mucosa juncional como linha distal de 2 cm de extensão no esôfago distal, se estendendo dentro da porção proximal do estômago em uma extensão variável. Isto faz parte de muitas definições históricas do esôfago de Barrett.

Chandrasoma^{7,8} et al em diversos estudos demonstraram a ausência de mucosa cárdica em graus variáveis de 19 a 70% dos pacientes avaliados. Estes estudos indicaram que podemos ter realmente a ausência da mucosa cárdica, o que era um dogma anteriormente não aceito. Se a extensão normal da mucosa cárdica for de zero a poucos milímetros como podemos afirmar que uma estrutura anatômica é presente em algumas pessoas e ausentes em outras.

Chandrasoma⁸, em sua casuística de 959 pacientes, realizou múltiplas biópsias na junção esofagogástrica no intuito de classificá-la histologicamente.

Os tipos epiteliais como normal (oxintico ou escamoso) e questionável como anormais (oxinticocárdico, cárdico, intestinal) por estritos critérios histológicos. Os pacientes foram classificados em quatro grupos baseados no comprimento do segmento anormal, medidos nas biópsias. Um total de 811 (84,6%) pacientes tinham de 0 a 0,9 cm de questionável epitélio colunar anormal entre mucosa normal oxintica e epitélio escamoso. Destes 161 (19,95) eram normais, 158 pacientes (19,4%) tinham mucosa oxintico-cárdica, 372 pacientes (45,9%) tinham mucosa cárdica, 120 pacientes (14,8%) tinham metaplasia intestinal. Um total de 148 pacientes (15,4%) tinham mais de 1 cm de mucosa anormal no epitélio colunar. Todos menos um paciente tinha epitélio cárdico ou intestinal.

A prevalência de epitélio intestinal cresce progressivamente com o aumento do comprimento do epitélio anormal colunar, presente em 70,4% no grupo de 1-2 cm, 89,5% do

grupo de 3-4 cm, e em 100% no grupo de mais de 5 cm de extensão. Com estes achados foi proposto sistema de graduação histológica baseado nestas biópsias.

Shi⁹ em seu estudo com casuística de 785 endoscopias, em que foram realizadas biópsias por retroversão dirigidas para junção esofagogástrica, um total de 244 pacientes foram avaliados para a presença ductos glandulares e multicamadas de epitélio nos quais foram reconhecidos dois tipos de marcadores epiteliais para mucosa esofágica. Mucosa oxintica foi encontrada em 287 biópsias, mucosa oxintico-cárdica em 283, mucosa cárdica em 158 e metaplasia intestinal em 30 biópsias e epitélio escamoso em 53 pacientes (algumas biópsias tinham mais de um tipo de epitélio). Ductos glandulares e epitélio multicamadas foram ausentes em todas as biópsias com mucosa oxíntica, mas 64 (13,6%) de 471 biópsias mucosa oxintico-cárdica, mucosa cárdica e metaplasia intestinal continham ductos glandulares esofágicos, e 68 biópsias de 417 (14,4%) continham epitélio multicamadas, e 98 biópsias de 471 (20,8%) continham epitélio multicamadas e ductos glandulares. Este estudo mostra que 20,8% das biópsias da junção esofagogástrica continham ductos glandulares ou epitélio multicamadas.

Assim a ausência destes marcadores em mucosa oxintica confirma este epitélio como gástrico. A presença de ductos glandulares e epitélio multicamadas pode ser usado pelos patologistas objetivamente para afirmar o epitélio como sendo de localização gástrica ou esofagiano, nas biópsias da junção esofagogástrica.

Em artigo de Chandrosoma^{7,8}, define a anatomia normal e os tipos de epitélios que ocorrem no esôfago e estômago proximal, as seguinte forma:

- a) Epitélio escamoso como epitélio escamoso estratificado do esôfago.
- b) Epitélio cárdico como epitélio colunar composto somente por células mucosas.
- c) Epitélio oxintico-cárdico como epitélio colunar com glândulas contendo muco e células parietais.
- d) Epitélio intestinal (tipo Barrett) com epitélio contendo células caliciformes na mucosa cárdica.
- e) Epitélio intestinal (tipo gástrico) como epitélio contendo células caliciformes em mucosa gástrica, sem células oxinticas ou pilóricas.
- f) Epitélio oxintico com epitélio colunar com glândulas contendo células parietais e principais.

Para se estudar com segurança a junção esofagogástrica existem dois tipos de protocolo. O protocolo de DeeMeester⁹ que se refere a uma técnica de coleta endoscópica, com três biópsias do antro gástrico e duas biópsias do corpo gástrico, três biópsias no limite proximal da pregas gástricas rugosas com o endoscópio retrofletido e quatro biópsias dos quadrantes através da junção escamocolunar na área de transição visual. Os protocolos de autópsias são diversos e necessitam de estudos para adequação de seus desenhos.

A transição esofagogástrica tornou-se área de atenção fundamental de estudo nas últimas décadas, devido processo de alto grau de reprodução celular ocasionado fisiologicamente e também por agentes etiopatogênicos como o refluxo gastresofagiano, *Helicobacter pylori* álcool e fumo. O epitélio juncional da mucosa colunar tem algumas características a saber: é histologicamente distinto da mucosa gástrica fúndica ou pilórica, não secreta ácido ou pepsina, mas é resistente a ambos. Não é congênito e sim adquirido, é móvel variável na sua extensão e potencialmente reversível com a correção do refluxo. Estes fatores atuando no epitélio ocasionam alterações citogenéticas, levando à seqüência: metaplasia – displasia – carcinoma *in situ* e carcinoma avançado^{9,11,12}.

A etiologia da metaplasia intestinal, ao nível da junção esofagogástrica ou cárdia ainda é muito discutida e questionada. Sendo uma das áreas do corpo de mais pobre entendimento³⁸. Seus estudos variam muito dependendo do tipo de desenho da pesquisa sendo realizados através de estudo endoscópico, espécimes de resseções cirúrgicas ou estudos em cadáveres. Sua prevalência é variável de 11% a 36%.

Em estudo de Ormsby¹⁰, realizado em autópsias com casuística de 223 pacientes demonstrou uma prevalência de 36%, sugerindo que os estudos devem tomar muito cuidado a em propor estratégias que visem de prevenção e *screening* de populações assintomáticas.

Tytgat¹², ao avaliar o aumento da incidência de adenocarcinoma no esôfago distal e no cárdia chama atenção para um melhor detalhamento das condições patológicas que precedem com câncer invasivo nessas localizações. Desenho de estratégias para reduzir a mortalidade de adenocarcinomas de esôfago e cárdia devem ser efetivas para diagnóstico antes do aparecimento de sintomas relacionados ao tumor. Há uma evidência de que o controle por biópsias endoscópicas da metaplasia colunar do esôfago é benéfico na detecção precoce melhorando a sobrevida. Em muitos casos é detectado na fase pré-invasiva ou precoce oferecendo sobrevida com 60% a 90% de 5 anos após a resseção. Determinando

assim, estudos prospectivos para seguimento por longo tempo destes pacientes com segmentos curtos de metaplasia intestinal.^{12,13}

Spechler¹⁴ em seu artigo levanta divergências considerando a baixa prevalência da evolução de metaplasia para neoplasia alertando para avaliação criteriosa no seguimento.

A metaplasia intestinal ocorre na mucosa do esôfago em consequência da doença do refluxo gastresofágico e no estômago secundário pela infecção pelo *Helicobacter pylori*^{15,16}.

O papel do refluxo biliar para o esôfago, também participa na gênese de alterações mucosas, fundamentalmente naqueles pacientes que fazem bloqueio da secreção ácida prolongada.^{17,18}

Pacientes com sintomas de refluxo gastresofágico, anormalidades fisiológicas encontramos mais freqüentemente metaplasia e esôfago de Barrett, sendo sua extensão relacionada com o grau de severidade^{19,20,21,22}. A cirurgia anti-refluxo é um fator protetor do aparecimento de metaplasia intestinal²⁰.

Estudo prospectivo de Goldstein²⁰, determinou que a inflamação do cárdia também é estímulo para desenvolvimento de metaplasia e o tratamento reverteu para mucosa normal.

O estudo da metaplasia intestinal na junção reside em dados sugeridos nos estudos de Haggiit e Skinner, subseqüentemente confirmados por Reid, de que a metaplasia intestinal do epitélio colunar era uma condição pré-neoplásica e que somente este tipo era associado com a possibilidade de degeneração maligna.^{23,24,25,26,28,29,30,31}

A incidência de adenocarcinoma do cárdia nos Estados Unidos é de 3,3/100.000 em homens e 0,6/100.000 em mulheres. A incidência de adenocarcinoma na junção esofagogástrica é a mesma do esôfago. Embora a metaplasia intestinal da cárdia possa progredir para displasia e adenocarcinoma, isto não é um evento freqüente, com uma prevalência de 1,4%.^{32,33}

Estudos de Hirota³¹, mostram que a prevalência de esôfago de Barrett curto e metaplasia intestinal na junção esofagogástrica são similares, mas cada entidade é 3,5 vezes mais prevalente que os segmentos longos de esôfago de Barrett. No entanto, a prevalência de displasia em segmentos longos de esôfago de Barrett é duas vezes maior que segmentos curtos de esôfago de Barrett e quatro vezes maior que metaplasia intestinal da junção esofagogástrica.

Demograficamente, pacientes com metaplasia intestinal da junção esofagogástrica são diferentes dos pacientes com esôfago de Barrett e tem prevalência maior de infecção pelo

*Helicobacter pylori*³⁴. Estes dados ajudam explicar o aumento da incidência de adenocarcinoma no esôfago distal e na junção esofagogástrica. É também observado em estudo prospectivo endoscópico que a prevalência de metaplasia intestinal foi mais prevalente nos pacientes com refluxo gastroesofágicos quando comparados com indivíduos sem sintomas de refluxo gastroesofágico³⁵.

Cameron¹³ verificou uma relação, entre a existência de pequenos adenocarcinomas e sua associação com a presença de ilhas de metaplasia intestinal e ou displasia na junção esofagogástrica.

A presença de metaplasia intestinal em peças cirúrgicas, na junção esofagogástrica de pacientes sem clínica evidente de esôfago de Barrett foi freqüente em pacientes com carcinoma epidermoide do esôfago em estudo japonês de Nakamura²³.

Em contraste, quando há evidência endoscópica de lingüetas de mucosa invadindo a junção esofagogástrica em direção ao epitélio colunar e na biópsia demonstra evidência de metaplasia intestinal, defini-se o diagnóstico de esôfago de Barrett. No entanto, quando a metaplasia ocorre dentro da mucosa oxíntica ou mucosa antral é considerado de metaplasia intestinal gástrica³¹.

A metaplasia juncional intestinal incompleta e completa são lesões independentes e adquiridas, que aumentam sua prevalência com a idade. Embora os tipos ocorram simultaneamente, elas apresentam diferenças em suas associações com gastrite e esofagite erosiva: a metaplasia intestinal completa e manifestação de gastrite atrófica multifocal e a incompleta resultar de cardite e refluxo gastroesofágico, ocorrendo também uma baixa prevalência de displasia na metaplasia intestinal na junção esofagogástrica³¹.

Outra forma de metaplasia na junção esofagogástrica e a pancreática, que não evidenciou riscos de degeneração neoplásica, refletindo apenas a ocorrência de processo inflamatório³⁴

Van Blankenstein³⁵, considerado em seu estudo como, o primeiro relato na literatura de incidência de esôfago de Barrett em população bem definida, demonstrou que em contraste com o carcinoma epidermoide do esôfago, seus achados sugeriram um papel mínimo do cigarro e álcool na etiologia do esôfago de Barrett.

No entanto, o esôfago de Barrett é reconhecido como etiologia do refluxo gastroesofágico crônico e por infecção por *Helicobacter pylori*. A etiologia da metaplasia

intestinal gástrica ainda não é clara. Em alguns centros se aceitam uma ou outra etiologia ou ambas, *Helicobacter pylori* e refluxo gastroesofágico^{36,37}.

Em estudo de DeMeester³⁸ e colaboradores sugerem estudo imuno-histoquímico para o diagnóstico de metaplasia intestinal, devam conter marcadores para mucosa escamosa, antral, fúndica e cárdica, bem como para epitélio de Barrett, metaplasia intestinal gástrica e metaplasia intestinal cárdica. Neste estudo as etiologias do refluxo gastroesofágico e *Helicobacter pylori* com estes marcadores imuno-histoquímicos (citoqueratina 7/20) puderam estar presentes, diferenciando as etiologias.

A infecção pelo *Helicobacter pylori*, foi presente em 16 pacientes. A citoqueratina 7/20 foi presente em 46% dos pacientes *Helicobacter pylori* positivos; comparados com 86% *Helicobacter pylori* negativos. O refluxo gastroesofágico foi presente em 71% dos pacientes com metaplasia intestinal cárdica nos *Helicobacter pylori* negativos, quando comparados a 31% dos pacientes *Helicobacter pylori* positivos.

Os dois diferentes padrões de marcadores citoqueratina 7/20 encontrados na metaplasia da junção esofagogástrica ou cárdica suportam as duas etiologias. O padrão encontrado no esôfago de Barrett foi associado presença de refluxo gastroesofágico e ausência de *Helicobacter pylori* desta forma sugerem que a citoqueratina é útil para determinar a etiologia da metaplasia intestinal na junção esofagogástrica ou no cárdica³⁸.

Outros dados que suportam o refluxo gastroesofágico, como etiologia da metaplasia intestinal cárdica é que a cirurgia anti-refluxo a metaplasia desapareça. O mesmo não é visto na metaplasia gástrica quando o *Helicobacter pylori* é erradicado. Observamos então uma queda evidente dos adenocarcinomas gástricos, o que não é observado na cárdica. Isto demonstra que médicos não devem ignorar a significância deste tipo de lesão. Futuros estudos devem se concentrar na história natural desta doença.

O nível de secção histológica nos espécimes de biópsias de esôfago e cárdica são fundamental para avaliar a prevalência de metaplasia intestinal no esôfago ou cárdica com células caliciformes. Um importante aspecto técnico do processamento do número de cortes são necessários para demonstração com maior acurácia diagnóstica³⁹. Não há estudos ainda baseados em evidência, ou consensos para seccionar as amostras.

Uma pesquisa de onze protocolos de secção de blocos de parafina, os cortes seriados de secções em três níveis foram os procedimentos mais comuns, 18 (43%) de 42 serviços.

Três níveis sem cortes seriados foi o segundo mais comum 7 (17%) de 42 serviços. Cortes seriados são definidos com a obtenção de corte contínuo e colocando os cortes em múltiplas lâminas. Alguns recomendam seções seriadas no mínimo em três níveis. Um modelo ideal de estudo histológico para esôfago ou cárdia em relação ao número de cortes, ainda não foi estabelecido. No estudo de Yoginder³⁹ demonstra que no nível um, a maioria das metaplasias de células caliciformes do esôfago distal e da junção foram identificados. No nível três foram identificados os 95% de casos positivos, quando avaliado no nível 4, em 12 blocos somente em 4,7% foi encontrada metaplasia intestinal. O trabalho demonstrou que os cortes no nível quatro são mais seguros para o diagnóstico. Quando realizaram corte no nível oito; em apenas um bloco de cento e vinte foi encontrado metaplasia intestinal. E em trinta e dois blocos que o nível quatro foi negativo, quatro blocos mostraram metaplasia quando foram aprofundados os cortes.

O esôfago de Barrett é bem reconhecido com fator de risco para o adenocarcinoma de esôfago. A lesão adquirida e caracterizada por transformação metaplásica do epitélio escamoso do esôfago. Ocorre a presença de células caliciformes na avaliação histológica.

Falk³⁷ estimulou que pacientes com refluxo gastroesofágico 6% a 12% tem esôfago de Barrett e 1% ou menos dos pacientes selecionados para endoscopia por sintomas diversos. Pacientes com esôfago de Barrett têm incidência de desenvolver adenocarcinoma de 0,5% ao ano.

A incidência de adenocarcinoma de esôfago tem aumentado nos Estados Unidos em indivíduos brancos em 21% por ano sendo maior que qualquer outro tipo de câncer em homens brancos. A incidência em homens negros e mulheres brancas também está aumentando.

Os fatores associados relacionados ao aparecimento de esôfago de Barrett descritos são: doença do refluxo gastroesofágico, *Helicobacter pylori*, álcool, fumo, história familiar^{40,41,42}. No desenvolvimento do adenocarcinoma do cárdia a prevalência de história familiar é elevada⁴³.

Este dado representa um risco potencial quando comparados a indivíduos sem esôfago de Barrett. Tem-se observado em muitas revisões epidemiológicas um rápido aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago na Europa, mesmo quando diagnosticado precocemente frequentemente tem um prognóstico ruim⁴⁴. Ocorre seu desenvolvimento devido uma proliferação de células-tronco pluri-potentes dentro do epitélio

colunar. Alguns autores reconhecem como fatores de risco, refluxo gastroesofágico, presença de hernia hiatal, sexo masculino, e indivíduos caucasianos. O que não está claro é que uma pequena proporção de pacientes evoluem de metaplasia, displasia e adenocarcinoma.

Em seu estudo multicêntrico, Lee⁴⁵ et al em população coreana de área urbana estudou a prevalência de esôfago de Barret, em cinco serviços foi de 3,2/1000, demonstrando que é menor do que no ocidente.

Quando autores selecionam em populações específicas os resultados nos ajudam a refletir no exato valor destes dados e qual sua real expressão científica.

Csendes⁴⁶ estudou um grupo de 306 indivíduos normais como controle e 376 pacientes com sintomas de refluxo gastroesofágico e observou que a prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica no grupo controle foi baixa (1,6%) e que nos pacientes com sintomas de refluxo gastroesofágico o diagnóstico clássico de esôfago de Barret pode ser subestimado em 80% dos casos. Pacientes com metaplasia intestinal do cárdia está presente em 17% dos casos apresentam-se com displasia de baixo grau. Nos indicando desta forma que devemos realizar biópsias sistemáticas neste grupo de pacientes.

Chandrasoma⁷, apresentou uma classificação de populações em grupos baseadas no risco de desenvolver adenocarcinoma de esôfago:

1. Grau 0: quando não apresenta metaplasia cárdica ou intestinal (55-65%).
2. Grau 1: com doença do refluxo gastroesofágico, com mucosa cárdica presente (cardite de refluxo) e mucosa oxíntico-cárdica presente na maioria dos casos (30% a 45%).
3. Grau 2: denominado esôfago de Barret, definido como metaplasia intestinal com células caliciformes em mucosa cárdica e mucosa cárdica não intestinalizada e mucosa oxíntico-cárdica também presente em muitos casos (5% à 15%).
4. Grau 3: definido como esôfago de Barret neoplásico com presença de displasia e adenocarcinoma.

Existem também subgrupos dependentes da extensão do acontecimento mucoso. As percentagens dos parênteses, se referem a probabilidade da população.

Estes dados gerais de literatura sedimentaram estudos da cronologia da metaplasia de Barret – displasia – seqüência para carcinoma.

Theisen⁴⁷ e Demeester através de análise retrospectiva acompanharam pacientes com baixo grau de displasia e alto grau de displasia nos pacientes portadores de esôfago de Barret e suas evoluções para câncer. O progresso do primeiro momento onde o diagnóstico de displasia com grau leve e intensa foi confirmado foram os seguintes: com baixo grau de displasia evoluíram para câncer na média de 24 meses, com alto grau em média de 33 meses e após 36 meses todos tinham câncer. Ainda são necessários estudos coortes com amostra adequadas para uma maior determinação epidemiológica desta sequência⁴⁷⁻⁵⁶.

Observado e descrito na literatura um aumento na prevalência de metaplasia intestinal em pacientes com doença celíaca. Este achado pode ser resultado de anormalidades motoras, levando a refluxo ácido crônico, combinado com uma mucosa que é sensível ao glúten⁵⁷.

Hoje dispomos de marcadores para determinar a progressão de lesão de displásica para adenocarcinoma.

Fang et al avaliou conteúdos de DNA (usando análise citométrica de imagens de DNA) nos pacientes que progrediram para adenocarcinoma. Esta análise tem um alto valor preditivo. Os estágios de alterações do NF-KB (fatores de transcrições) envolvem aspectos inflamatórios, imunes e respostas de apoptose. Estas alterações foram encontradas em 40% de esôfago de Barrett e 61% dos pacientes com adenocarcinoma. Outros bio-marcadores podem ser utilizados como citoqueratinas em reativos AbDas-1^{57,58}.

A endoscopia determinou um marco no diagnóstico precoce de lesões do trato digestivo. A endoscopia com magnificação da imagem foi um grande progresso^{59,60,61}. Agregou um aumento do número de pixels, maior amplitude e dimensão da imagem quando usamos zoom dimensionamos em até 150 vezes, melhorou os aspectos das cores reais, e acoplou sinal digital aos monitores, obtendo-se imagens da estrutura da mucosa. Variações técnicas também se mostra disponível a endoscopia tri-dimensional. Em contrapartida, se tornaram mais caros e sendo exigido nos serviços devido sua grande demanda. A imagem é obtida quando observamos a lesão a distâncias mínimas.

Estudos do grupo de Kudo⁶⁰ no Japão e descreveram padrões de alterações mucosa colônica. Há uma evidente relação da mucosa e os padrões da histologia, definindo como amostra virtual do tecido. No trato digestivo alto ainda necessita de avanços, pois é limitado pelos movimentos respiratórios dificultando manter o tubo próximo da mucosa, e um aumento

considerável no tempo de realização do exame, necessitando uma sedação mais acentuada. Quando esta técnica é aplicada no diagnóstico de esôfago de Barrett mostra-se boa.

A magnificação intensificada para o diagnóstico de metaplasia em estudo de Guelrud⁵⁹ mostrou sensibilidade estimada de 1,5 % em endoscopia convencional, em 8,5% quando usado ácido acético, em 38% com magnificação e com 100% quando usado ácido acético e magnificação. Demonstrou também prevalência elevada de metaplasia (57,7%, odds ratio=5,7, p 0,0001) nos padrões vilosos da mucosa tipo III e (95,8%, odds ratio=42,8, p=0,0001) no padrão mucoso cerebriforme do tipo IV. Em endoscopia com magnificação intensificada Toyoda⁶⁰ encontrou prevalência de 38,8% de metaplasia intestinal e houve uma boa relação com padrão mucoso viloso tipo III com sensibilidade de 85,5 %, especificidade de 90,2%, valor preditivo positivo de 85,2 %, valor preditivo negativo de 92,5 % e acurácia diagnóstica de 90,0%.

A cromoendoscopia aplicada ao esôfago permite o uso de vários corantes, sendo mais habitualmente utilizados os seguintes: solução de lugol (1,5-2%) corando o epitélio escamoso do esôfago, azul de metileno corando áreas com metaplasia intestinal, índigo carmin (0,5-1%) corando pequenas lesões neoplásicas comumente no estômago, e em combinação com a magnificação de imagem o uso do ácido acético permitindo identificar os vários tipos de epitélios, metaplasias e desordens mucosa em neoplasias. A utilização de azul de metileno é uma técnica aplicada com frequência crescente na literatura⁶⁶.

Trata-se de um corante vital de cor azul, que é ativamente absorvido por tecidos como pequenas células intestinais e células do epitélio colônico. Não é absorvido pelos epitélios escamosos e células da mucosa gástrica. Esta técnica de cromoendoscopia foi utilizada e descrita originalmente em 1979 por investigadores japoneses para detectar metaplasia no estômago e foi em 1996, utilizada para identificar o esôfago de Barrett. Ele se mostra seletivo para epitélio colunar especializado no esôfago, não seletivo para epitélios escamosos, mucosa gástrica ou metaplasia tipo gástrica dentro do esôfago. O padrão mucoso quando corado pode mostrar-se focal ou difuso. O corante é absorvido pelas células caliciformes e citoplasma das células colunares. O corante é eliminado nas técnicas de processamento da peça histológica, permitindo uma avaliação cega do patologista⁶⁷.

Sua técnica de utilização na endoscopia é injetado via cateter spray re-utilizável da Olympus PW-5L, sobre a mucosa. Tem baixo custo, adicionando uma média de 5-7 minutos no tempo habitual para realização do procedimento endoscópico. Canto^{67,68} descreveu um

desenho e metodologia adequado e aceito na literatura para utilização do azul de metileno, citando as indicações para seu uso que são as seguintes:

- 1) Para diagnóstico da metaplasia intestinal na linha do esôfago colunar:
 - a) O diagnóstico de esôfago de Barrett curto. Utilizado para diagnóstico de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica e cárdia, mas a relevância clínica para melhorar a detecção de metaplasia intestinal no cárdia gástrico, ainda necessita de estudos confirmatórios.
 - b) Para mapear a extensão e distribuição do epitélio colunar especializado em curto (<3 cm) e o longo (3-6 cm) do esôfago de Barrett, particularmente com a intenção de monitorar a progressão da extensão do epitélio especializado.
- 2) Para confirmar a ausência de metaplasia intestinal em epitélio colunar do esôfago em pacientes que têm biópsias negativas para distinguir o epitélio de Barrett.
- 3) Para diagnóstico de displasia inaparente de alto grau e adenocarcinoma em esôfago de Barrett.
 - a) Durante controle e potencialmente útil melhorando a detecção de displasia e câncer precoce.
 - b) Para mapear a extensão da displasia e delinear as áreas de esôfago de Barrett com alto grau de displasia e câncer precoce para avaliação previa da ressecção mucosa por via endoscópica.

Sua acurácia em esôfago de Barrett longo ou limitado é de 92% e em esôfago de Barrett curto é de 74%. Sua sensibilidade para diagnóstico de metaplasia intestinal é alta (97 - 98%), mas sua especificidade é variável e pode ser baixa em torno de 61%. Isto ocorre devido à baixa prevalência de epitélio colunar especializado em esôfago de Barrett curto, inflamação

do esôfago distal, inerentes a maneira de coleta das biópsias. Falsos positivos podem ser causados por pequenas ilhotas de corante em mucosa lavada inadequadamente. É também limitado por ser uma técnica operador dependente. As complicações de seu uso são baixas, podendo ocorrer vômitos, desconforto durante exame. A presença de alergias é baixa. O paciente deve ser comunicado que sua urina e fezes poderão ficar com coloração azulada^{67,68}.

Existem descrições de o azul de metileno poder induzir danos oxidativos do DNA quando fotosensibilizados com luz branca. Podendo acelerar a carcinogênese. Este risco necessita de cuidado balanceado contra os possíveis benefícios de melhorar a detecção precoce de lesões pré-neoplásicas⁶⁹.

As pinças biópsias para amostra histológica também são variáveis que afetam muito para diagnóstico, sendo idealmente utilizadas pinças com garras que retirem bons fragmentos, fixem bem a mucosa e que provoquem mínimo dano tecidual⁷⁰.

O nível de corte tecidual é uma importante variável, devendo-se atingir nível 4 de seção, para um adequado nível de significância estatística³⁹.

Outros métodos imuno-histoquímicos como citoqueratinas 7 e 20, e CD 10, CD1, cDNA foram comparados para diagnóstico de metaplasia intestinal. Técnicas de expressão gênica, mostrando diferenças entre esôfago de Barrett e metaplasia intestinal. Em torno de 141 genes relataram a ocorrência e desenvolvimento de esôfago de Barrett⁷¹⁻⁷⁶.

A microscopia acústica pode ser aplicada in vivo na endoscopia tendo um potencial para aumento da acurácia no diagnóstico de metaplasia intestinal, displasia e malignidades do esôfago provendo como método de biópsias endoscópicas dirigidas ao tecido⁷⁷.

A citologia por técnica de imprint pode complementar e sendo ferramenta para diagnóstico de esôfago de Barrett curto. Sua sensibilidade sozinha foi de 53%, quando associada com avaliação histológica a prevalência de metaplasia aumentou de 27% para 38% ($p<0,05$)⁷⁸.

A expressão por defensinas humanas tipo 5 por imuno-histoquímica e frequentemente positiva em metaplasia intestinal e ausente em histologia convencional, sendo superior para o diagnóstico de metaplasia intestinal⁷⁹.

Aberrâncias na expressão dos antígenos de Lewis dos grupos sanguíneos podem ser causa de diferenciações do epitélio de Barrett⁸⁰.

A mutação do p53 é comum em mudanças genéticas dos cânceres humanos, com significado clínico controverso. Foram estudados 68 pacientes e estimado a prevalência de

metaplasia intestinal do cárdia e esôfago de Barrett mostrada nos casos de alterações moleculares na expressão do p53 foi de 39,1% e 60,9% respectivamente. Evidenciado-se uma super expressão nos casos de metaplasia e esôfago de Barrett.^{81,82}

As diferenças de níveis de expressões gênicas entre esôfago de Barret e metaplasia intestinal no cárdia existem e são provavelmente associadas a ocorrência e desenvolvimento de esôfago de Barret e sua progressão para o adenocarcinoma^{83,84}.

Estudos com antígenos hepatocitários foram evidenciados como marcadores de metaplasia intestinal, sendo superiores as citoqueratinas 7 e 20, MUC 2, podendo ser considerado um bom marcador tecidual de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica⁸⁵.

2 OBJETIVO

Avaliar histologicamente a prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica, através de endoscopia digestiva alta.

3 MÉTODOS

3.1 Amostra

Um estudo com delineamento transversal na coleta de dados, baseado em uma amostra de 220 pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, foi conduzido no período de outubro de 2004 à fevereiro de 2005.

Os exames foram realizados no Instituto de Endoscopia do Planalto em Lages, Santa Catarina.

Primeiramente uma sub-amostra de 20 pacientes foi utilizada como parte de um estudo piloto para adequação do método de coloração com azul de metileno, procedimentos endoscópicos e histológicos. Os pacientes foram convidados aleatoriamente para fazer parte do estudo, e após foram informados e esclarecidos sobre os objetivos do trabalho. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 196/2002 e pela direção técnica do Instituto de Endoscopia do Planalto.

Critérios de inclusão

- Todos os pacientes, que após história e exame clínico tiveram indicação de endoscopia digestiva alta.
- Azia.
- Dor epigástrica.
- Sintomas dispépticos.
- Emagrecimento.
- Anemia.
- Pacientes que após sorteio, concordaram em assinar termo de consentimento esclarecido e informado.

Critérios de exclusão

- Negaram-se em assinar o consentimento esclarecido e informado.
- Pacientes grávidas.
- Presença de neoplasias malignas identificadas, ou visibilizadas durante o exame.
- Lesões estenosantes e ulcerações de esôfago.
- História prévia de cirurgia do esôfago, estômago e duodeno.
- Varizes de esôfago ou de fundo gástrico.
- Material inadequado para estudo histológico que apresentaram qualquer manuseio inadequado do material histológico.
- Resíduos alimentares no esôfago, estômago ou duodeno.
- Endoscopias com dificuldades técnicas de avaliar o esôfago distal.
- História positiva de alergias a contrastes em exames diagnósticos prévios.
- Pacientes que fizeram parte do projeto piloto.
- Presença de diáteses hemorrágicas.

3.2 Procedimentos

Endoscopia

A endoscopia digestiva alta foi realizada com jejum de 12 horas, sedação com midazolam por via endovenosa. Os pacientes idosos, e com co-morbidades respiratórias e cardiológicas não receberam sedação. Anestesia tópica da orofaringe foi realizada com xilocaína spray a 10%. O equipamento utilizado foi Video Endoscopia Pentax 2940®, Monitor de Video Sony DUM 14M2MDU®, Software IMAGE® 2003.

Coleta do Material

Após introdução do endoscópio a junção esôfago foi fotografada, estudada e descrita em laudo endoscópico.

Realizado inicialmente lavagem da junção esofagogástrica com mucolítico N-acetil cisteína a 10%, na dose 15ml, injetado com cateter spray Olympus PW-5L[®], com objetivo de aumentar a captação do corante pelas células epiteliais. Após aplicou-se azul de metileno a 0,7%, (Renylab Quim. Farm[®]) com volume de 20ml através de cateter spray.

Após 2 minutos foi lavado com água destilada e aspirado todo conteúdo possível. Foram realizados, inicialmente retirada de quatro fragmentos de biópsias nos quatro quadrantes da circunferência esofágica, na linha da junção esofagogástrica com pinça fórceps Olympus[®] FB-55K-1 de maneira randomizada (Fig 4 e Fig 5).

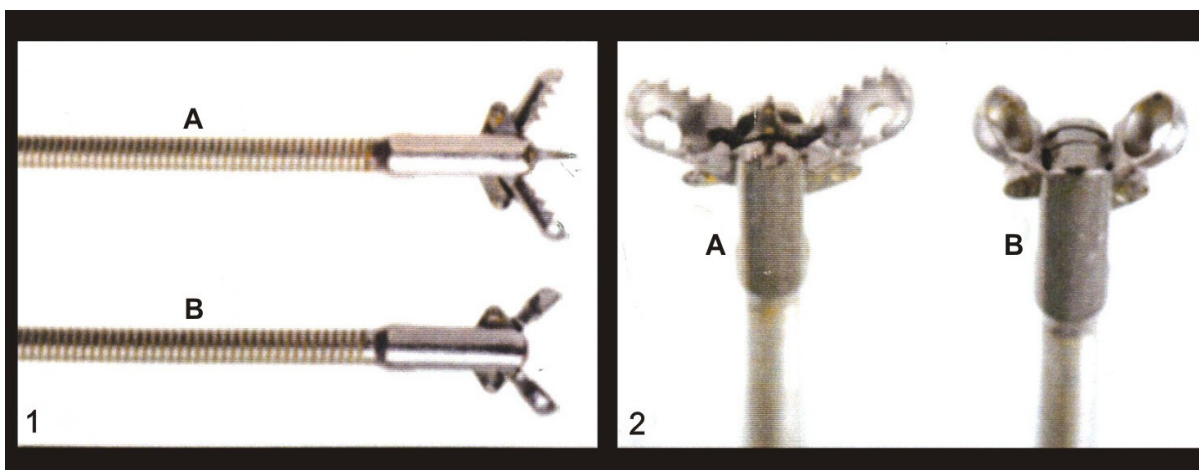


Figura 4 – Fotografia 1: A – pinça fórceps Olympus® FB-55K-1 com visão lateral B- pinça fórceps Olympus FB-25K-1 com visão lateral. Fotografia 2: A- visão inferior da pinça Olympus® FB-55K-1, com presença de espícula central e garras serrilhadas. 2- visão inferior de pinça Olympus FB-25K-1 com garras lisas e sem espícula central.

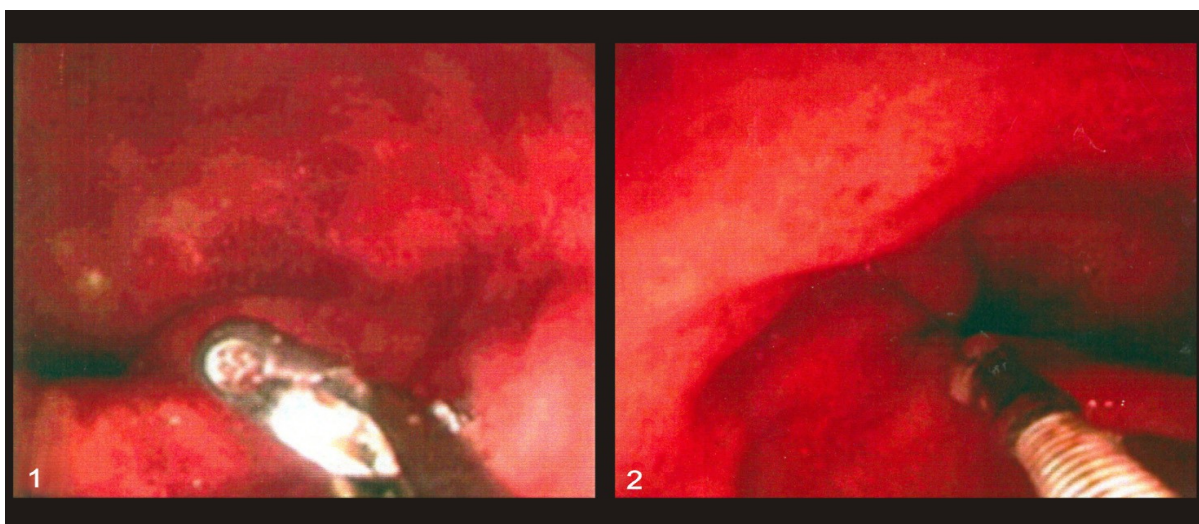


Figura 5 – Fotografia 1: Procedimento de biópsia, com a pinça FB-55K-1, aberta, dirigindo-se para a mucosa do esôfago. Fotografia 2: fechamento da pinça FB-55K-1 com retração da mucosa a ser biopsiada.

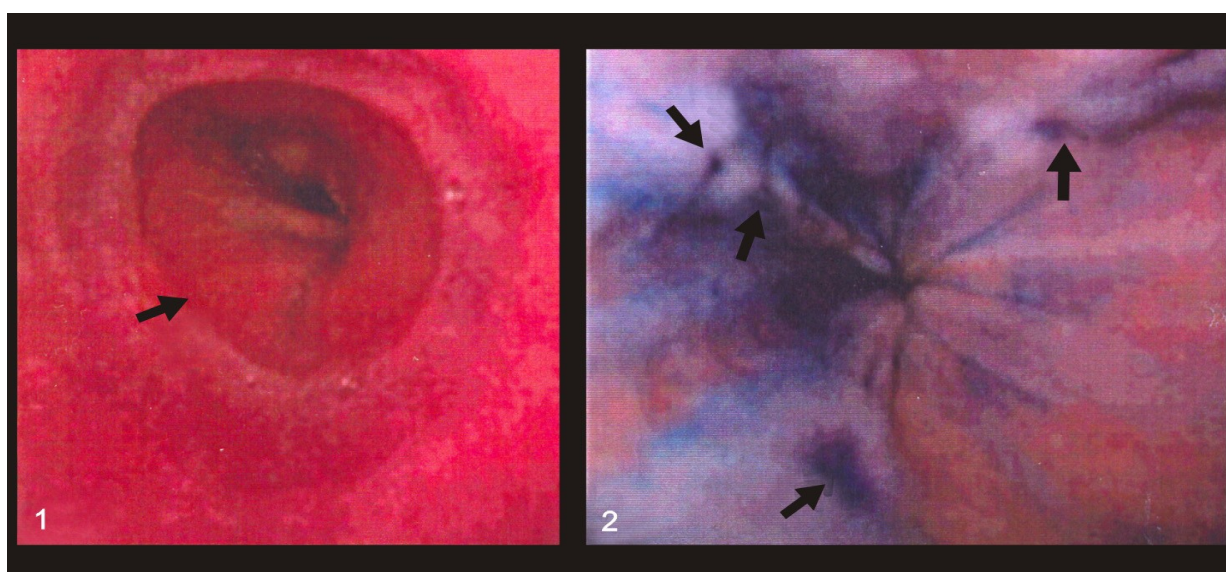


Figura 6 – Foto 1 – fotografia da transição esofagogástrica(seta) antes da coloração com azul de metileno. Foto 2 – coloração do esôfago distal após borrifamento com azul de metileno, na intenção de corar as áreas de metaplasia intestinal(setas). Antes da documentação fotográfica a região foi lavada com água destilada.

Histologia

Os frascos foram previamente identificados com nome, idade, sexo e datados com numeração crescente de 1 a 200. Os fragmentos foram colocados e fixados em frasco com solução de formalina a 10%. Após foram desidratados com banhos de álcool etílico. Diafanização em parafina derretida a 60 graus centígrados 2 vezes em uma hora e incluídos em bloco de parafina. Os cortes histológicos em 3 micro milímetros em micrótomo rotativo, em quatro níveis de corte. Desparafinização em estufa a 60 C e corados com Hematoxilina-Eosina (Figs. 6 e 7) e Alcian Blue (Figs. 8 e 9), com pH de 2,5%⁸⁷. Na coloração com Alcian Blue, todos os casos foram testados seu pH em mucosa colônica. As lâminas foram montadas com bálsamo do Canadá e lamínula. As análises foram realizadas por dois patologistas de forma cega, os casos em que não houve consenso foram avaliados por um terceiro patologista.

3.3 Cálculo do Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi estimado, tendo como referência resultados de outros trabalhos de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica descritos na literatura.

Uma amostra de 200 pacientes, foi considerada suficiente para detectar as prevalências entre 8 % e 19 %, *pelos* corantes histológicos Hematoxilina-Eosina e Alcian Blue, respectivamente, com confiança estatística de 95% ($p < 0,05$) e com erro amostral tolerável de $\pm 5\%$.

3.4 Processamento e Análise dos Dados

São apresentados as prevalências dos desfechos com os corantes histológicos Hematoxilina-Eosina, Alcian Blue e a distribuição destas ocorrências de acordo com as variáveis selecionadas, como sexo e idade.

A existência de diferenças estatisticamente significantes, quando comparamos as prevalências e a distribuição de acordo com as categorias de interesse foram testadas utilizando o teste qui-quadrado, no nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

O teste t de *student* foi utilizado na comparação entre duas médias, também no nível de 95% de confiança ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Uma amostra de 200 pacientes neste estudo transversal foram avaliados para identificação da presença de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica. A idade média foi de 46,19 anos, com uma mediana de 44,5 anos, variando a idade de 14 anos a 90 anos.

TABELA 1 – Distribuição de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica por sexo

Sexo	Frequência	Percentual
Masculino	108	54%
Feminino	92	46%
Total	200	100%

TABELA 2 – Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante histológico Hematoxilina_eosina (Fig. 7 e Fig. 8)

HE	Frequência	Percentagem	Intervalo de Confiança
Negativos	169	84,5%	-
Positivos	31	15,5%	10,8% - 21,3%
Total	200	100%	

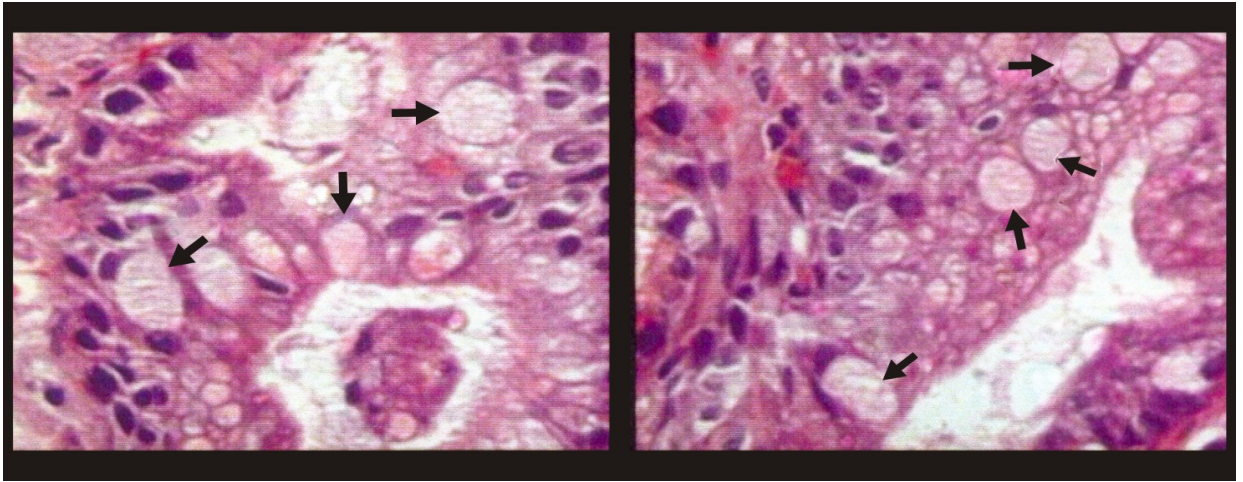


Figura 7 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Hematoxilina-Eosina e presença de células caliciformes(setas).

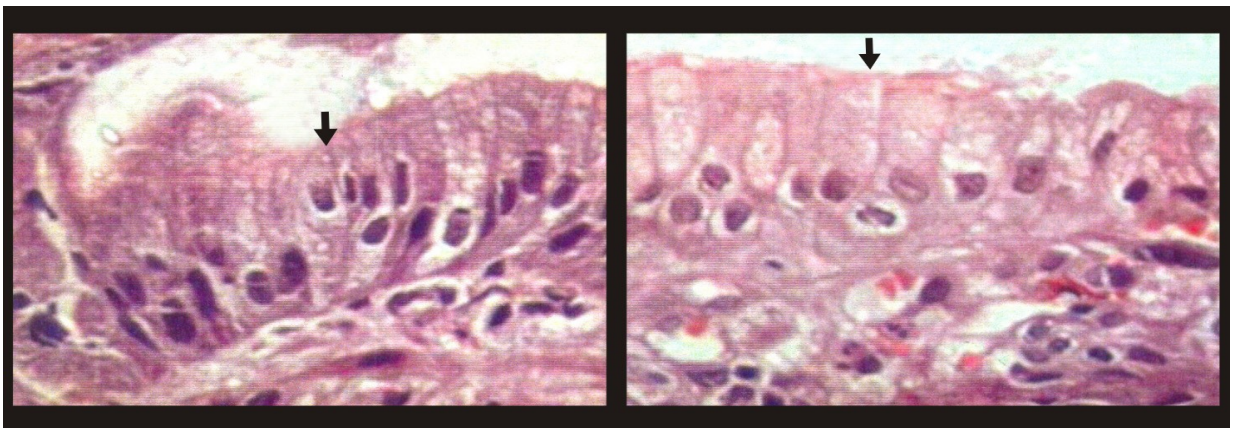


Figura 8 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Hematoxilina-Eosina e ausência de células caliciformes. Revestimento epitelial (setas).

TABELA 3 – Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante histológico Alcian Blue (Fig. 9 e Fig. 10) para Alcian Blue

Alcian Blue	Frequência	Percentagem	Intervalo de Confiança
Negativos	137	68,5%	-
Positivos	63	31,5%	25,1% - 38,4%
Total	200	100%	

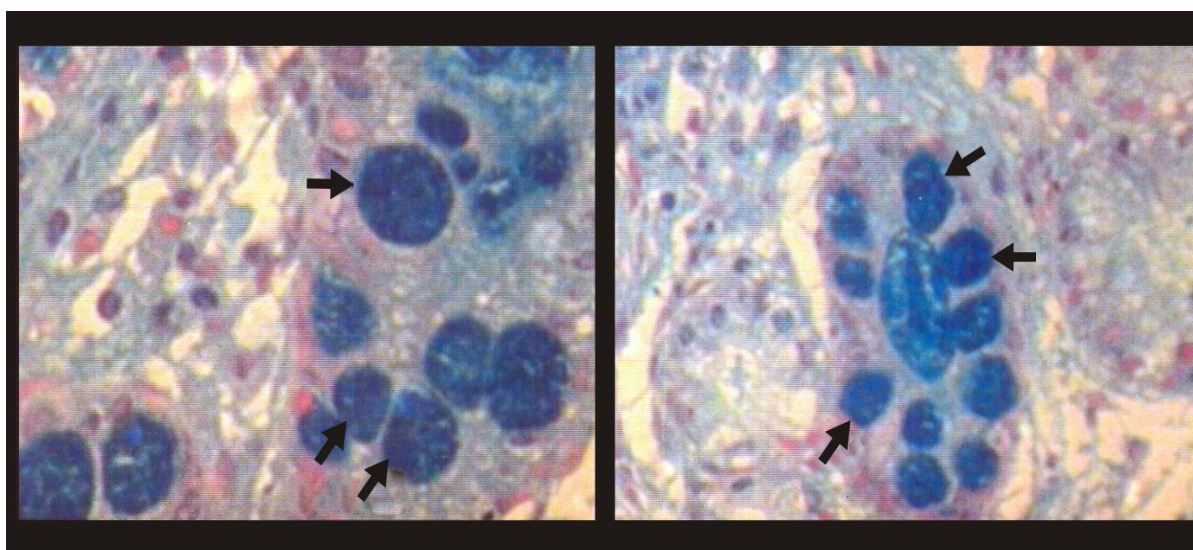


Figura 9 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Alcian Blue e presença de células caliciformes (setas).

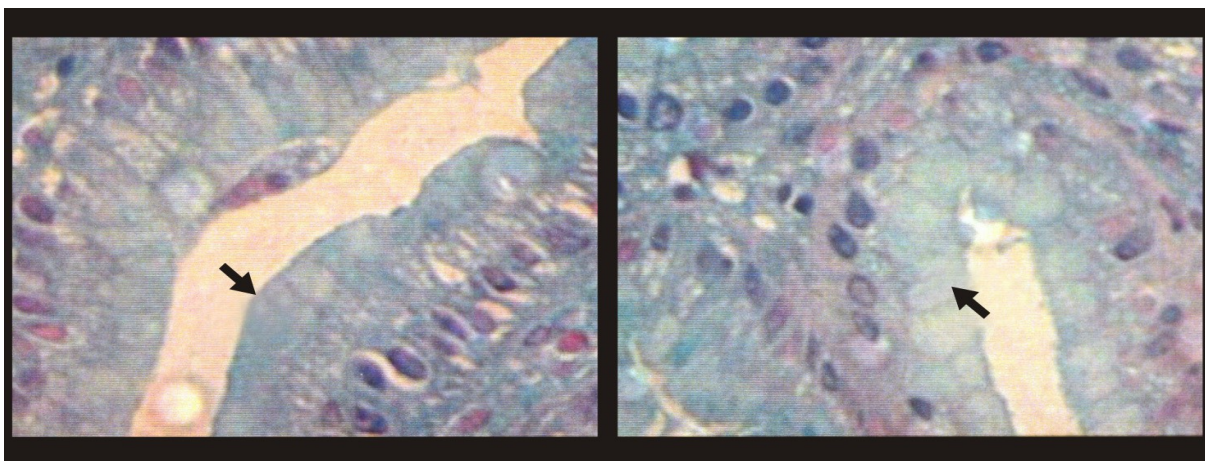


Figura 10 – Coloração histológica da junção esofagogástrica com Alcian Blue e ausência de células caliciformes. Revestimento epitelial (seta).

TABELA 4 – Distribuição dos casos positivos de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para Hematoxilina-Eosina entre os sexos

Sexo	Negativos	Positivos	Total
Feminino	97	11 (10,2%)	108
Masculino*	72	20 (21,7%)	92
Total	169	31	200

*Para intervalo de confiança de 95 % ($p= 0,039$)

TABELA 5 – Distribuição dos casos positivos de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para o corante Alcian Blue entre os sexos

Sexo	Negativos	Positivos	
Feminino	79	29 (26,9 %)	92
Masculino	58	34 (37,0 %)	108
Total	137	63	200

TABELA 6 – Comparação entre a média de idade e positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para o corante Hematoxilina-eosina

Hematoxilina-eosina		Média
Positivos	31	47,58 anos
Negativos	169	45,94 anos

TABELA 7 – Comparação entre a média de idade e positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica com o corante Alcian Blue

Alcian Blue*		Média
Positivos	63	49,77 anos
Negativos	137	44,54 anos

*(p=0,034). Diferença média de 5,2 anos.

TABELA 8 – Análise relativa de grupos específicos de idade para prevalência de positividade de metaplasia intestinal com o corante Hematoxilina –Eosina

Idade	Positivos	Negativos	
14-45 anos	14 (14%)	86 (86%)	100
46-55 anos	8 (22%)	28 (77%)	36
>50 anos	9 (14,1%)	55 (85,9%)	64
Total	31	169	200

TABELA 9 – Análise relativa de grupos específicos de idade para positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica para Alcian Blue

Idade	Positivos	Negativos	
14-45 anos	26 (26%)	74 (74 %)	100
46-55 anos	14 (38,9%)	22 (61,1 %)	36
>55 anos	23 (35,9%)	41 (64,1 %)	64
Total	63 (31,5 %)	137 (68,5%)	200

TABELA 10 – Comparação de positividade de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica entre Hemaxilina-Eosina e Alcian Blue*

	Positivos	Negativos	
Hematoxilina-Eosina	31	169	200
Alcian Blue*	63	137	200
Total	94	306	400

*A prevalência de positivos para Alcian Blue foi de 2,03 (p=0,00016).

TABELA 11 – Valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do corante Alcian Blue comparado a Hematoxilina-Eosina (Medida de associação com intervalo de confiança de 95%)

		Intervalo de Confiança
Sensibilidade	16,9%	11,6% - 23,8%
Especificidade	90%	75,4% - 96,7%
Valor Primitivo Positivo	87,1%	69,2% - 95,8%
Valor Preditivo Negativo	21,3%	15,5% - 28,4%

5 DISCUSSÃO

Todo o estudo foi desenvolvido com vistas a duas determinações:

- 1) Prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica.
- 2) A identificação de linha Z .(Utilizou-se o critério proposto por Wallner³ 2002).

Os desenhos de estudos na literatura são variáveis, levando as diferenças nos achados, isto devido à múltiplas causas: (a) diferenças das populações em termos de idade, sexo, raça, morbidade, entre outras; (b) diferenças nos meios diagnósticos, endoscópicos, histológicos e conceitos anatômicos; (c) diferenças nas amostras e técnicas de biópsias; (d) diferenças das origens das biópsias; (e) diferenças de técnicas histológicas. Outro fator que contribui é a ausência de um sistema que caracterize a aparência endoscópica da linha Z, devendo-se definir um critério para sua caracterização como os sugeridos por Wallner, DeMeester, Chandrasoma^{5,8,9}.

As taxas de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica foram pesquisadas, são variadas, apresentando-se de 9 a 36% na literatura mundial^{8,10}.

O primeiro estudo publicado na literatura da prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica foi de Specheler^{6,15} em 1994, os autores encontraram uma prevalência de metaplasia intestinal de 18%; em 142 pacientes que realizaram a endoscopia por motivos diversos, e foi utilizando a coloração de Hematoxilina-Eosina.

Em estudo de Johnston em 1996 utilizando a Hematoxilina-Eosina encontraram uma prevalência de metaplasia intestinal de 9,4%. Nandurkar em seu trabalho encontrou uma taxa de prevalência de metaplasia intestinal de 15% com hematoxilina-eosina e de 35% quando foi utilizado o Alcian Blue. Em estudos de autopsias não selecionadas a prevalência de metaplasia intestinal foi de 11%, foi utilizado a hematoxilina-eosina¹⁰.

Quando foram avaliados o esôfago distal em pacientes com alterações da mucosa na junção escamo-colunar a prevalência de metaplasia intestinal é proporcional à extensão do epitélio anormal^{8,20}. Öberg em 2001 encontrou uma prevalência de metaplasia intestinal de 53% em uma casuística de 177 pacientes e acompanhados pós-cirurgias anti-refluxo, esta sua alta prevalência foi devida a critérios histológicos específicos, o corante utilizado foi Hematoxilina-Eosina¹⁸. Voutilainen em uma população de 1058 pacientes, utilizando corante histológico a Hematoxilina-Eosina, Alcian Blue e modificada pelo giemsa encontrou uma

prevalência de 19% de metaplasia intestinal; avaliando também sub-tipos de metaplasia²¹. Em estudo japonês também evidenciou uma alta prevalência de metaplasia intestinal (28%) na junção esofagogástrica, quando estudou pacientes sem clínica de esôfago de Barrett, utilizou-se somente hematoxilina-eosina.

Quando avaliamos a literatura nacional encontramos em nossa pesquisa poucos estudos de prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica.

Em estudo de Dietz, estudando a prevalência de metaplasia intestinal no esôfago distal em pacientes com sintomas de refluxo gastresofagiano, encontrou uma prevalência de 28,9%; nos casos em que ocorria a presença de segmentos curtos (<3.0 cm) de mucosa colunar na junção esofagogástrica¹⁶.

Caum, utilizando a Hematoxilina-Eosina e Alcian Blue em uma população de pacientes com doença do refluxo gastresofagiano encontrou uma taxa de 18,4% de metaplasia intestinal especializada no esôfago distal¹⁹.

Na tese de Ferreira, estudando a prevalência de metaplasia intestinal especializada da junção esofagogástrica, diagnóstico e associações, com uma casuística de 240 pacientes, através de biópsias endoscópicas evidenciou uma taxa de prevalência metaplasia intestinal de 8,3% com a coloração por Hematoxilina-Eosina e de 19,2% com a coloração pelo Alcian Blue. Realizou duas biópsias da junção esofagogástrica em todos os casos. Quando haviam sinais endoscópicos sugestivos de segmento curto de Barrett, essas biópsias eram dirigidas para estas áreas. Na ausência destes sinais, as biópsias foram realizadas em dois pontos distintos da cárdia, imediatamente abaixo da junção esofagogástrica e se necessário em retroversão. Adicionalmente, na ausência de sinais endoscópicos de esofagite, outros dois fragmentos de biópsias foram colhidos 2 cm acima da junção esofagogástrica. As amostras em seu trabalho foram colhidas com pinças fórceps Olympus® FB-25 K e o Fujinon® K2416RP⁶.

Em nossa casuística tivemos uma prevalência de metaplasia na junção esofagogástrica de 15,5% (95 IC=10,8%-21,3%) com coloração histológica de Hematoxilina-Eosina e 31,5% (95% IC=25,1%-38,4%) quando a coloração com Alcian Blue foi utilizada. Nossa prevalência foi semelhante ao estudo de Specheler e Nandurkar e dobro de prevalência de metaplasia intestinal encontrada por Ferreira⁶. O entendimento desta diferença, podemos considerar as diferenças populacionais e as metodologias aplicadas, citadas e discutidas a seguir.

A utilização do corante vital, o azul de metileno instilado sobre a mucosa, o qual é absorvido pelos tecidos, corando células epiteliais colônicas e pequenas células intestinais, bem evidenciada no estudo de Canto foi aplicada em nosso estudo para melhorar a acurácia diagnóstica. O azul de metileno se mostrou superior em biópsias randomizadas no diagnóstico de epitélio de Barrett, maior de 1 cm (linha Z irregular) e menor que 3 cm. Em estudo controlado a proporção de melhora com a biópsias foi de 45%, quando as biópsias foram randomizadas para 77% com a utilização de azul de metileno ($p=0,03$) nos casos de epitélios colunar com 1 a 2 cm. Em pacientes com epitélio colunar de 2 a menos de 3 cm, houve uma melhora de 58% para 90% quando o azul de metileno foi usado. Em áreas diminutas de epitélio metaplásico podem ser evidenciadas melhor com endoscopia de alta resolução ou com magnificação de imagem⁶⁸.

Utilização de pinça, *angled swing-jaw fórceps* (Olympus® FB55K), que apresenta características específicas, tendo uma espícula central, que fixa-se bem à mucosa, permitindo biópsias tangenciais no esôfago distal, junção esofagogástrica e nas manobras de retroversão para a coleta em região cárdica. Suas alças são compridas e com seus bordos serrilhados permitindo uma amostra mais significativa de tecido para estudo histológico, o mesmo não ocorrendo quando são utilizadas as pinças convencionais.

Dolwani⁷⁰ em seu estudo comparou três pinças utilizadas no acompanhamento endoscópico em pacientes com esôfago de Barrett, demonstrando que a pinça angled swing-jaw fórceps apresentava uma média significante maior, com de diâmetro médio de 3,00 mm, permitindo um melhor estudo histológico ($p<0,01$).

Desta maneira, a pinça utilizada será uma variável fundamental quando estudos de prevalência e seguimentos de pacientes com alterações mucosas forem realizados, fazendo-se necessário uma definição de protocolos adequados.

O número e os locais onde as biópsias forem colhidas devem ser bem definidos e descritos nos desenhos. Em nosso estudo realizamos coleta de quatro fragmentos de biópsias na junção esofagogástrica nos seus quadrantes e retirada de 6-8 fragmentos de biópsias nas áreas coradas em azul pelo azul de metileno. Nos casos onde não apresentava áreas coradas pelo azul de metileno, colhemos 4 fragmentos de biópsias em áreas próximas da junção esofagogástrica. E quatro fragmentos na porção justa cárdica, sempre em posição de retroversão com o endoscópio. Obtemos desta forma uma boa quantidade e qualidade das amostras.

A ampla variações dos níveis de cortes histológicos das biópsias endoscópicas altera os resultados nos achados de metaplasia intestinal nos tecidos, a profundidade dos cortes realizados nos blocos de parafina é melhor sua acurácia diagnóstica quando realizada no nível quatro de secção com micrótomo.

Chitkara³⁹ avaliou uma série de 261 biópsias da junção esofagogástrica em quatro níveis de profundidade para a pesquisa de células caliciformes. As células caliciformes foram identificadas em 95,3% nos blocos avaliados até o terceiro nível e no quarto nível foi identificada em 4,7%, concluindo que o quarto nível de corte são adequados para os processamentos de rotina dos estudos histológicos na pesquisa de células caliciformes na junção esofagogástrica, podendo também serem utilizados níveis mais profundos de corte nos casos de acompanhamento de esôfago de Barrett e para avaliar displasias e achados adicionais de focos de células caliciformes metaplásicas.

Em nossa pesquisa realizada na literatura dos estudos de prevalência de metaplasia intestinal foram citados até nível três de corte nos blocos de parafina. Em nosso estudo utilizamos o nível quatro de corte nos blocos de parafina, contribuindo desta prática, uma melhor acurácia diagnóstica.

Os corantes histológicos utilizados demonstram sensibilidade e especificidade diferentes para identificação de células metaplásicas dentro do epitélio colunar.

Em nosso estudo a prevalência de positividade para o Alcian Blue foi de 2,03 vezes maior que Hematoxilina-Eosina ($p=0,00016$), com sensibilidade de 16,9% e especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 87,1% e valor preditivo negativo de 21,3% com medida de associação com 95% de intervalo de confiança. Estes achados são concordantes com a literatura pesquisada e em trabalho nacional de Ferreira⁶ a prevalência de positividade foi semelhante.

A variável sexo, na literatura é uma questão pouco polêmica e está em concordância com a maioria dos trabalhos^{40,64,70}. Ferreira⁶ em seus estudos não evidenciou significância estatística quando avaliou a distribuição por sexo. Em nosso estudo não houve diferença da prevalência entre os sexos.

Ao avaliarmos a distribuição entre sexos e idades de acordo com a positividade em cada método, observamos que a prevalência de positividade para hematoxilina-eosina foi maior do que o dobro nos homens (21,7%) do que nas mulheres (10,2%), e esta diferença foi estatisticamente significativa com intervalo de confiança de 95% ($p=0,039$).

A prevalência de positividade ao Alcian Blue foi também maior entre o sexo masculino (37%) quando comparado ao sexo feminino (26,9%). Entretanto, a diferença entre os sexos para Alcian Blue foi maior que Hematoxilina-Eosina (1,4 vezes maior) e não alcançou significância estatística ($p=0,16$). Em nossa pesquisa de literatura não encontramos dados da prevalência por sexo e uso de corante.

A prevalência de metaplasia intestinal é mais elevada nas faixas etárias intermediárias, por se considerar as alterações metaplásicas uma condição adquirida e progressiva^{7,57,79}.

Analisando a média de idade que é mais positiva para os dois corantes (Hematoxilina-Eosina e Alcian Blue); observamos que para Hematoxilina-Eosina a média de idade foi maior nos positivos (47,5 anos) quando comparamos aos negativos a média de idade foi de 45,9 anos, entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significantes ($p=0,60$). Ao investigar a média de idade para o corante Alcian Blue foi encontrado uma diferença com significância estatística ($p=0,034$), sendo que os positivos para o mesmo tiveram idade em média 5,2 anos vezes maior que os negativos. A idade média para os positivos ao Alcian Blue foi de 49,7 anos e 44,54 anos entre os negativos.

Ferreira⁶ encontrou uma média de idade para a positividade com o corante Alcian Blue de 51,8 e os pacientes negativos para Alcian Blue negativos geraram uma diferença estatisticamente significativa. Estes resultados são semelhantes aos encontrados em nossa análise.

Para fins de análise relativa a grupos específicos de idade, os indivíduos foram categorizados em 3 grupos a saber: 14-45 anos, 46-55 anos e > de 55 anos. A prevalência de positivos para o corante Hematoxilina-Eosina foi maior entre os do grupo intermediário (22%), do que entre os outros indivíduos, que tiveram prevalência de 14% em ambos os grupos (8 positivos em 28 e 23 positivos em 141). Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,32$), comparado a proporção de positivos (prevalência de positividade) para Hematoxilina-Eosina entre o grupo de risco (46-55 anos) com os outros grupos.

Ao investigar nos três grupos etários para positividade de metaplasia intestinal para o Alcian Blue, foi encontrado uma diferença de acordo a idade com uma prevalência maior entre os indivíduos de 46-55 anos comparados aos grupos de idade 14-45 e maiores de 55 entretanto não foi alcançada significância estatística ($p<0,21$) e ($p<0,93$). Nossos achados

semelhantes aos de Ferreira⁶.

Diversos estudos que também avaliaram prevalência de metaplasia intestinal e esôfago de Barrett ,apresentaram a idade média entre 48-55 anos.

Considerando-se o aumento da prevalência dos adenocarcinomas do esôfago distal, junção esofagogástrica e cárdia no cenário do mundo ocidental, altas taxas de mortalidades deste tipo de câncer no Brasil e uma elevada prevalência no sul do país⁸⁶, estudos complementares epidemiológicos para seguimento e estratificação de riscos são necessários na ocorrência de metaplasia nas porções distais do esôfago e proximais do estômago. Devendo-se aplicar novas metodologias diagnósticas, já disponíveis em nosso meio, com protocolos adequados, as quais foram discutidas em nosso trabalho, principalmente no aspecto relacionado ao sexo, onde foi significativa a prevalência de metaplasia na junção esofagogástrica quando foi utilizada a coloração de Hematoxilina-Eosina. Há necessidade de uma exploração metodizada, quanto a este aspecto. Haja vista que não se encontrou protocolos semelhantes tanto de pesquisa, como de observação em estudos sistematizados e aleatórios.

6 CONCLUSÕES

- 1) A prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica foi de 15,5% (95% IC = 10,8% - 21,3%) utilizando-se a coloração pela Hematoxilina-Eosina e de 31,5% (95% IC = 25,1% - 38,4%) utilizando-se pelo Alcian Blue.
- 2) A prevalência de metaplasia intestinal esofagogástrica foi predominante no sexo masculino, quando utilizada a Hematoxilina-Eosina ($p < 0,039$).
- 3) As idades intermediárias apresentaram maior prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica ($p < 0,93$).
- 4) Este trabalho apresentou o dobro da prevalência de metaplasia intestinal na junção esofagogástrica em nível nacional ($p < 0,041$).

7 REFERÊNCIAS

- 1 Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7thed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2002.
- 2 Gartner LP, Hiatt JL. Atlas Colorido de Histologia. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- 3 Wallner B, Sylvan A, Janunger KG. Endoscopic assessment of the Z-line (squamocolumar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;55(1):65-9.
- 4 Wallner B, Sylvan A, Stenling R, Janunger KG. The Z-line appearance and prevalence of intestinal metaplasia among patients without symptoms or endoscópic signs indicating gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 2001;15(8):886-9.
- 5 Wallner B, Sylvan A, Steling R, Janunger K.-G J. The esophageal Z-line appearance correlates to the prevalence of intestinal metaplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;1:17-22
- 6 Ferreira, LEVC. Metaplasia intestinal especializada da junção esôfago-gástrica: prevalência, diagnóstico e associações [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1999.
- 7 Chandrasoma P. Controversies of the cárdiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology* 2005;46(4):361-73.
- 8 Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T. Histologic classification of patients base don mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(7): 929-936.
- 9 Shi L, Der R, MA Y, Peters J, Demeester T, Chandrasoma P. Gland ducts and multilayered epithelium in mucosal biopsies from gastroesophageal-junction region are useful in characterizing esophageal location. *Dis Esophagus* 2005; 18: 87-92.
- 10 Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2000;13(6):614-20.
- 11 Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Lord RV, Johansson J, DeMeester SR, Hagen JA. Determinants of intestinal metaplasia within the columnar-lined esophagus. *Arch Surg* 2000;135(6):651-5.

- 12 Tytgat GN, Van Sandick JW, Lanschot JJ, Obertop H. Role of surveillance in intestinal metaplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *World J Surg* 2003;27(9):1021-5.
- 13 Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1375-80.
- 14 Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 567-575.
- 15 Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux diseases, and intestinal metaplasia. *Gut* 2005; 54(Suppl 1): i13-i20.
- 16 Dietz J, Meurer L, Maffazzoni DR, Furtado AD, Prolla JC. Intestinal metaplasia in the distal esophagus and correlation with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*, 2003; 16(1): 29-32.
- 17 Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J, Korn O. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000;13(1):5-11.
- 18 Oberg S, Johansson J, Wenner J, Johansson F, Zilling T, von Holstein CS, et al. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001;234(5):619-26.
- 19 Caum LC, Bizinelli SL, Pisani JC, Amarante HMBS, Ioshii SO, Carmes ER. Metaplasia intestinal especializada de estômago distal na doença do refluxo gastroesofágico: prevalência e aspectos clínico-epidemiológicos. *Arq Gastroenterol* 2003;40:220-6.
- 20 Csendes A, Smok G, Burdiles P, Korn O, Gradiz M, Rojas J, Recio M. Prevalence of intestinal metaplasia according to the length of the specialized columnar epithelium lining the distal esophagus in patients with gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2003; 16(1): 24-28.
- 21 Voutilainen M, Färkkilä M, Jhola M, Mecklin JP, Sipponen P. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999;45(5):644-8.
- 22 Goldstein NS. Gastric cárdia intestinal metaplasia: biopsy follow-up of 85 patients. *Mod Pathol* 2000;13(10):1072-9.
- 23 Nakamura M, Kawano T, Endo M, Iwai T. Intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in Japanese patients without clinical Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3145-9.

- 24 Ruol A, Parenti A, Zanonotto G, Costantini M, Cagol M, Alfieri R, Bonavina L, Peracchia A, Ancova E. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett's esophagus and adenocarcinoma of gastric cardia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54(6):799-801.
- 25 Johansson J, Hahansson HO, Mellbom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, et al. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal function. *Scand J Gastroenterol* 2004; 40: 893-902.
- 26 Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46(1):9-13.
- 27 Valenzuela J, Csendes A. Importancia de la metaplasia intestinal en la unión gastroesofágica. *Rev Med Chile* 1998;126:1268-70.
- 28 Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C, et al. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):554-60.
- 29 Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Long-term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1677-80.
- 30 El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Kunkel D, Crooks L, Feddersen RM. Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):622-7.
- 31 Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholi V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116(2):277-85.
- 32 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(23):2241-2252.
- 33 Wilke H, Fink U. Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1996;335(7):509-510.
- 34 Polkowski W, van Lanschot JJB, ten Kate FJW, Rolf TM, Polak M, Tytgat GNJ, et al. Intestinal and pancreatic metaplasia at the esophagogastric junction in patients without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):617-25.
- 35 Blankenstein MV, Böhmer CJM, Hop CJ. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus in an institutionalized population. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2004;16(9):903-909

- 36 Kanthan R, Torkian B, Kanthan SC. Pathological validity of esophageal endoscopy. How real is what we see? Myth or reality? *Dis Esophagus* 2004; 17(4): 304-306.
- 37 Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 2002;122(6):1569-91.
- 38 Balaji NS, DeMeester SR, Wickramasinghe KS, Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. Etiology of intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Surg Endosc* 2003; 17: 43-48.
- 39 Chitkara YK, Eyre CL. Evaluation of initial and deeper sections of esophageal biopsy specimens for detection of intestinal metaplasia. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(6): 886-888.
- 40 Lambert R. Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2002; 34(2): 129-138.
- 41 DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2002;231(3):303-21.
- 42 Lambert R. Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2004;36(2):110-9.
- 43 Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323-328.
- 44 Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123(2):461-7.
- 45 Lee JI, Park H, Jung HY, Rhee PL, Song CW, Choi MG. Prevalence of Barrett's esophagus in an urban Korean population: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2003;38(1):23-7.
- 46 Csendes A, Smok G, Flores N, Rojas J, Quiroz J, Henriquez A. Comparison of clinical, endoscopic and functional findings in patients with intestinal metaplasia at the cardia, carditis and short-segments columnar epithelium of the distal esophagus with and without intestinal metaplasia. *Dis Esophagus* 2000;13(1):61-8.
- 47 Thensein J, Nigro JJ, DeMeester TR, Peters JH, Gastal OL, Hagen JA, et al. Chronology of the Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Dis Esophagus* 2004; 17(1): 67-70.
- 48 Bonino JA, Sharma P. Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(4): 461-465.
- 49 Guillem PG. How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. *Dig Dis Sci* 2005; 50(3): 415-424.

- 50 Meining A, Ott R, Becker I, Hahn S, Mühlen J, Werner M, et al. The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only-what is the clinical significance? *Gut* 2004; 53(10): 1402-1407.
- 51 Sampliner RE. Managing Barrett's esophagus: what is new in 2005? *Dis Esophagus* 2005; 18(1): 17-20.
- 52 Benipal P, Garewal HS, Sampliner RE, Martinez P, Hayden CW, Fass R. Short segment Barrett's esophagus: relationship of age with extent of intestinal metaplasia. *AM J Gastroenterol* 2001;96(11):3084-8.
- 53 Suvarna SK, Kapur KC. Short segments Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the cardia-it's not all symantics. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2303-4.
- 54 Sharma P. Recent advances in Barrett's esophagus: short-segment Barrett's esophagus and cardia intestinal. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10(3):93-102.
- 55 Fléjou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 2005; 54(Suppl 1): i6-i12.
- 56 Voutilainen M, Färkkilä M, Jhola M, Nuorva K, Mauranen K, Mäntynen T, et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):913-8.
- 57 Maieron R, Elli L, Marino M, Floriani I, Minerva F, Avellini C, et al. Celiac diseases and intestinal metaplasia of the esophagus (Barrett's esophagus). *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):126-9.
- 58 Morales CP, Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria, and biomarkers. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4): 759-762.
- 59 Mouzas IA, Jovanovic I. Intestinal metaplasia of cardiac mucosa and its immunostaining characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7): 1653-1656.
- 60 Gueirud M, Herrera I, Essinfeld H, Castro J, Antonioli DA. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: A prospective study with enhanced magnification endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):584-9.
- 61 Toyoda H, Rubio C, Befrits R, Hamamoto N, Adachi Y, Jaramillo E. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagagastic junction by enhanced-magnification endoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 2004;59(1):15-21.
- 62 Weston AP, Sharma P, Banerjee S, Mitreva D, Mathur S. Visible endoscopic and histologic changes in the cardia, before and after complete Barrett's esophagus ablation. *Gastrointest Endosc* 2005;61(4):515-21.

- 63 Saporiti MRL, Souza RCA, Pisani JC, Amarante HMBS, Carmes ER, Sakamoto DG. Cromoendoscopia com azul de metileno para diagnóstico de esôfago de Barrett. *Arq Gastroenterol* 2003;40.
- 64 Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, Molyvas EJ, Vourvoulakis GP, Minopoulos GI. Methylene blue chromoendoscopy for the detection of Barrett's esophagus in a greek cohort. *Endoscopy* 2003;35(5):383-7.
- 65 Breyer HP, Silva De Barros SG, Maguilnik I, Edelweiss MI. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2003; 57(4): 505-509.
- 66 Kiesslich R, Hahn M, Hermann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001;53(1):47-52.
- 67 Dave U, Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2001;53(3):333-5.
- 68 Canto MIF, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;51(5):560-8.
- 69 Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, Slone SP, et al. Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2001;54(3):294-301.
- 70 Canto MI, Yishida T, Grossner L. Chromoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002;34(4):330-6.
- 71 Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362(9381): 373-374.
- 72 Dolwani S, SAleem H, Thompson IW, Allison MC. A comparison of three types of biopsy forceps in the endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus. *Endoscopy* 2002;34(12):946-9.
- 73 Sarbia M, Donner A, Franke C, Gabbert HE. Distinction between intestinal metaplasia in the cardia and in Barrett's esophagus: the role of histology and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2004;34(3):371-6.
- 74 Schilling D, Spiethoff A, Rosenbaum A, Hartmann D, Eickhoff A, Jakobs R, et al. Does Cytokeratin 7/20 immunoreactivity help to distinguish Barrett's esophagus from gastric intestinal metaplasia? Results of a prospective study of 75 patients. *Pathol Res Pract* 2005; 200(11-12): 801-5.

- 75 Gomes LI, Esteves GH, Carvalho AF, Cristo EB, Hirata R, Martins WK, et al. Expression profile of malignant and nonmalignant lesions of esophagus and stomach: differential activity of functional modules related to inflammation and lipid metabolism. *Cancer Res* 2005; 65(16): 7127-7136.
- 76 Odze R. Cytokeratin 7/20 immunostaining: Barrett's oesophagus or gastric intestinal metaplasia? *Lancet* 2002;359(9319):1711-3.
- 77 Cappello F, Zummo G. CD1 a immunopositivity could help address prognosis of intestinal-type Barrett's metaplasia. *Histopathology* 2005; 47(1): 117-118.
- 78 Segal F, Kaspary AP, Prolla JC, Leistner S. *p53* protein overexpression and *p53* mutation analysis in patients with intestinal metaplasia of the cardia and Barrett's esophagus. *Cancer Lett* 2004; 210(2): 213-218.
- 79 Wickramasinghe KS, Chandrosoma PT, Chandraratna PA. Detection of Barrett's epithelium by acoustic Microscopy. *Ultrasound in Med & Biol* 2002;28(2):203-7.
- 80 Yazgan Y, Demirtürk L, Ozel AM, Yildirim S, Ercan M. Impact of imprint cytology in detecting short segment Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(2):126-9.
- 81 Shen B, Porter EM, Reynoso E, Shen C, Ghosh D, Connor JT, et al. Human defensin 5 expression in intestinal metaplasia of the upper gastrointestinal tract. *J Clin pathol* 2005; 58(7):687-94.
- 82 Davidson JS, Triadafilopoulos G. Blood group-related antigen expression in normal and metaplastic human upper gastrointestinal mucosa. *Gastroenterol* 1992;103:1552-61.
- 83 Chang Y, Gong J, Liu B, Zhang J, Dai F. Gene expression profiling in Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia: a comparative analysis using cDNA microarray. *World Gastroenterol* 2004;10(21):3194-6.
- 84 Van Baal JW, Milano F, Rygiel AM, Bergmann JJ, Rosmolen WD, van Beventer SJ, et al. A comparative analysis by SAGE of gene expression profiles of Barrett's esophagus, normal squamous esophagus, and gastric cardia. *Gastroenterology* 2005;129(4):1274-81.
- 85 Chu PG, Jinag Z, Weiis LM. Hepatocyte antigen as a marker of intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(7): 952-959.
- 86 Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Estimativas para o ano de 2006 de número de casos novos por câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999 [periódico online 2006 [capturado 06-fev-2006] 8 telas disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versãofinal.pdf>.

8 NORMAS ADOTADAS

1. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde. BIREME, 1992. 111 p.
2. d' Acampora, AJ. **Investigação experimental- do planejamento à redação final** 1. ed. Florianópolis: Papa Livros, 2001.
3. DeCS - **Descritores em Ciência da Saúde**. São Paulo, Bireme, 1992.
4. International Committee of Medical Journal Editors. **Uniforme requeriments for manuscripts submitted to biomedicaljournal**. Ann Intem Med 1997: 126:36
5. NOMINA ANATÔMICA. Medsi, Rio de Janeiro, 1987

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Pós-Informação

CCS

Centro de Ciências da Saúde

Mestrado em Ciências Médicas

Meu nome é Osmar Guzatti Filho e estou desenvolvendo a pesquisa PREVALÊNCIA DE METAPLASIA INTESTINAL NA JUNÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA, com o objetivo de estudar alterações celulares do esôfago, as quais têm riscos de desenvolver doença, dando oportunidade para um diagnóstico e tratamento precoces. Este estudo é importante para a área médica pois, há necessidade de conhecer a prevalência dessas alterações em nossa população e o próprio paciente se beneficiará com o diagnóstico. Para tanto, serão realizadas biópsias (retiradas de pequenos fragmentos de tecido do esôfago) para análise microscópica. Este procedimento adicional não costuma ser feito em exames de rotina. Como qualquer procedimento invasivo, este também pode trazer alguns riscos como: perfuração, contaminação e sangramento e, dependendo da sua sensibilidade alguma sensação de dor. Entretanto, esses riscos, segundo a literatura médica, são reduzidos.

Informamos que o material coletado no exame não será utilizado em pesquisa genética e em nenhum outro estudo e que não haverá nenhum diferenciamento no seu atendimento e tratamento clínico. Conforme preceitos éticos, posso garantir que sua identidade será preservada e que todas as informações fornecidas serão todas confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho.

Você é livre em participar ou não do estudo, e caso tiver alguma dúvida em relação ao mesmo, ou não quiser mais fazer parte dele, poderá entrar em contato pelo telefone (049) 229 3993. Informo que, quando do contato com o paciente, estarei adequando a linguagem deste documento com a sua capacidade de compreensão.

Aluno: Osmar Guzatti Filho

Orientador: Prof. Dr. Armando José d'Acampora

Consentimento Pós-Informação

Eu,____(nome completo)____, fui esclarecido sobre a pesquisa____(título)____ e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

Lages, ____ de _____ de 2004.

Assinatura:_____RG:_____